ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

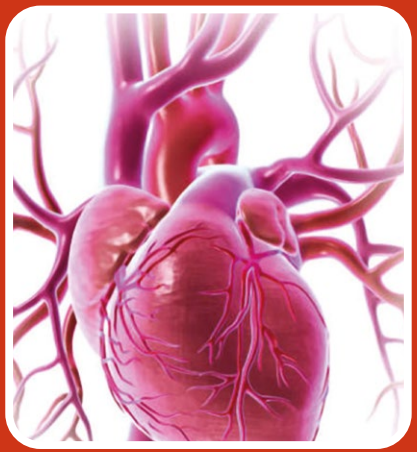
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том Vol. 16 №3 | 2025



- ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СООБЩЕСТВ О ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ И ТРИГЛИЦЕРИД-БОГАТЫХ ЛИПОПРОТЕИНАХ
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
- НОВЫЕ АКЦЕНТЫ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

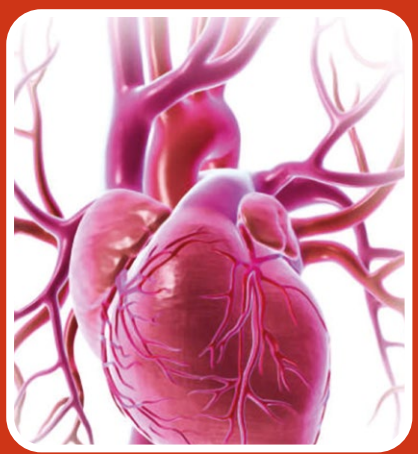
Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 16 №3 | 2025



- HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND TRIGLYCERIDE-RICH LIPOPROTEINS: EXPERT OPINION OF RUSSIAN MEDICAL SOCIETIES
- EPIDEMIOLOGY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE RUSSIAN FEDERATION
- SAFETY ISSUES OF ANTIARRHYTHMIC THERAPY
- NEW FOCUSES IN CHRONIC HEART FAILURE MANAGEMENT

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Том 16 №3
2025

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), Scopus, CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».
Журнал индексируется в базе данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 8500 экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS
В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 115054, Москва г., ул. Дубининская, д. 20, кв. 95

E-mail: cs@eco-vector.com

Зав. редакцией:
Екатерина С. Мищенко

Литературный редактор-корректор:
Елена Ю. Непеина, Светлана И. Яли

Дизайн и вёрстка:
Лариса А. Минченко

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, помещение 1Н

Сайт: https://eco-vector.com

Телефон: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

16+

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Vol. 16 No 3
2025

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in Scopus, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (eLIBRARY.RU).

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration certificate: PI No. FS77-64546
Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.
Total circulation: 8500 copies.
Catalog "Press of Russia" 13100.

OPEN ACCESS
Immediate Open Access is mandatory for all published articles

EDITORIAL OFFICE:
Address: Dubininskaya str, bld. 20, ap. 95, Moscow, Russia

E-mail: cs@eco-vector.com

Executive Editor:
Ekaterina S. Mischenko

Literary Editor-proofreader:
Elena Yu. Nepeina, Svetlana I. Yali

Design and layout:
Larisa A. Minchenko

PUBLISHER:
Eco-Vector LLC
Address: 3Ar1N Aptekarsky Lane, Saint Petersburg, Russia

WEB: https://eco-vector.com

Phone: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

ECO•VECTOR

16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

CONSENSUS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

REVIEWS

CASE REPORTS

DOI: https://doi.org/10.17816/CS688224 EDN: COVUTH

Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

М.Г. Бубнова[1], М.В. Ежов[2], Д.М. Аронов[1], А.С. Галявич[3], В.С. Гуревич[4,5], Д.В. Дупляков[6], В.К. Зафираки[7], Н.С. Карамнова[1], В.В. Кашталап[8], Г.А. Коновалов[9], А.Н. Мешков[1], А.Г. Обрезан[4], А.А. Семенкин[10], И.В. Сергиенко[2], А.Е. Филиппов[4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия;
[3] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;
[4] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[5] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[6] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;
[7] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;
[8] Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия;
[9] Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской», Москва, Россия;
[10] Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

АННОТАЦИЯ

В представленном экспертном документе обсуждается проблема высокой распространённости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом. Сегодня очевидно, что причины и генез атеросклеротических ССЗ (АССЗ) не всегда можно объяснить с позиции нарушения липидного обмена, основанного исключительно на липопротеинах низкой плотности (ЛНП). В последние годы наблюдается рост количества исследований, посвящённых гипертриглицеридемии (ГТГ), обсуждаются механизмы ее формирования и значимость в атеротромбогенезе. В этой связи возникает необходимость актуализации ключевых вопросов, определяющих первопричину развития АССЗ при ГТГ и роль компонентов триглицерид-богатых липопротеинов (ТГ-богатых ЛП) и их ремнантов в этом процессе. К настоящему времени завершены эпидемиологические и генетические исследования, свидетельствующие о причинно-следственной связи ГТГ с развитием АССЗ независимо от уровня холестерина (ХС) ЛНП; определена значимость ТГ-богатых ЛП в формировании высокого остаточного сердечно-сосудистого риска на фоне контроля уровня ХС ЛНП; получены доказательства профилактической пользы при снижении повышенного уровня ТГ в крови.

Настоящая статья ранее опубликована как: Бубнова М.Г., Ежов М.В., Аронов Д.М., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Зафираки В.К., Карамнова Н.С., Кашталап В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Обрезан А.Г., Семенкин А.А., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6364. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6364 EDN: VNFGFQ

Ключевые слова: гипертриглицеридемия; гиперлипидемия; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; остаточный сердечно-сосудистый риск; фенофибрат; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Как цитировать:
Бубнова М.Г., Ежов М.В., Аронов Д.М., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Зафираки В.К., Карамнова Н.С., Кашталап В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Обрезан А.Г., Семенкин А.А., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 192–218. DOI: 10.17816/CS688224 EDN: COVUTH

Рукопись получена: 24.07.2025 **Рукопись одобрена:** 24.07.2025 **Опубликована online:** 27.07.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS688224 EDN: COVUTH

Hypertriglyceridemia (Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants): Role in Development of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Control Strategy Consensus Statement of the Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the National Atherosclerosis Society (NAS), and the Russian Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (RosOKR)

Marina G. Bubnova[1], Marat V. Ezhov[2], David M. Aronov[1], Albert S. Galyavich[3], Viktor S. Gurevich[4,5], Dmitry V. Duplyakov[6], Vitaliy K. Zafiraki[7], Natalia S. Karamnova[1], Vasily V. Kashtalap[8], Gennady A. Konovalov[9], Alexey N. Meshkov[1], Andrey G. Obrezan[4], Alexander A. Semenkin[10], Igor V. Sergienko[2], Alexander E. Filippov[4]

[1] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2] National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia;
[3] Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[4] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[5] Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[6] Samara State Medical University, Samara, Russia;
[7] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[8] Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;
[9] Clinical and Diagnostic Center MEDSI Belorusskaya, Moscow, Russia;
[10] Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

This expert consensus document discusses the high prevalence of cardiovascular diseases (CVDs) caused by atherosclerosis. It is now evident that the causes and pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) cannot always be explained solely by lipid metabolism disorders associated with low-density lipoproteins (LDL). In recent years, an increasing number of studies have focused on hypertriglyceridemia (HTG), including its mechanisms and role in atherothrombogenesis. In this regard, it has become necessary to update key aspects that define the root causes of ASCVD in HTG and the role of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) and their remnants in this process. Epidemiologic and genetic studies have demonstrated a causal relationship between HTG and the development of ASCVD, independent of LDL-C levels. The role of TRLs in determining high residual cardiovascular risk under conditions of LDL-C control has been established, and evidence has been obtained supporting the preventive benefits of lowering elevated plasma triglyceride levels. This document presents the consensus positions of experts regarding the classification, etiology, and mechanisms of HTG, the importance of assessing TRLs/remnants, and a detailed discussion of their metabolism and pathophysiologic role in atherothrombosis. The experts also address the clinical assessment and patient management pathways for HTG, outlining both nonpharmacologic and pharmacologic strategies for its correction.

This article was previously published in: Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV, Zafiraki VK, Karamnova NS, Kashtalap VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Obrezan AG, Semenkin AA, Sergienko IV, Filippov AE. Hypertriglyceridemia (triglyceride-rich lipoproteins and their remnants): role in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases and control strategy. Opinion of the Expert Committee of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, and the Russian Society of Cardiac and Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6364. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6364 EDN: VNFGFQ

Keywords: hypertriglyceridemia; hyperlipidemias; cardiovascular diseases; atherosclerosis; residual cardiovascular risk; fenofibrate; omega-3 polyunsaturated fatty acids.

To cite this article:
Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV, Zafiraki VK, Karamnova NS, Kashtalap VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Obrezan AG, Semenkin AA, Sergienko IV, Filippov AE. Hypertriglyceridemia (Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants): Role in Development of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Control Strategy Consensus Statement of the Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the National Atherosclerosis Society (NAS), and the Russian Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (RosOKR). *CardioSomatics.* 2025;16(3):192–218. DOI: 10.17816/CS688224 EDN: COVUTH

Submitted: 24.07.2025 **Accepted:** 24.07.2025 **Published online:** 27.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значимо опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2030г от ССЗ ежегодно будут умирать ~23,6 млн человек[1]. Объем доказательств, накопленный к настоящему времени, свидетельствует о том, что повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛНП) — неоспоримый фактор развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и его снижение — важная задача в рамках первичной и вторичной профилактики [1–3]. Однако причины и генез атеросклеротической болезни не всегда можно объяснить с позиции нарушения липидного обмена, основанного исключительно на ЛНП.

В последние годы наблюдается рост количества исследований, посвященных гипертриглицеридемии (ГТГ). Обсуждаются механизмы формирования ГТГ, определяющие ее значимость в атерогенезе. В этой связи возникает необходимость в актуализации ключевых вопросов, определяющих первопричину развития АССЗ при ГТГ: это молекулы триглицеридов (ТГ) «сами по себе», ТГ-богатые ЛП или их ремнанты (остатки). Во-вторых, не ясно: какие компоненты ТГ-богатых ЛП и/или их ремнантов связаны с повышенным риском развития АССЗ и достаточно ли они изучены, чтобы использовать их в качестве терапевтических мишеней? Можно выделить несколько главных аргументов, обосновывающих возрастание научного интереса к проблеме ГТГ и пересмотру роли ТГ (ТГ-богатых ЛП) в развитии АССЗ:

- завершение генетических исследований (с менделевской рандомизацией), подтвердивших атерогенную природу ТГ-богатых ЛП, через которые опосредуется связь ГТГ с риском развития АССЗ;
- получение доказательств из эпидемиологических исследований о роли ГТГ в развитии АССЗ независимо от уровня ХС ЛНП;
- сохранение существенного остаточного риска развития АССЗ (и их осложнений) у пациентов, в т.ч. достигших целевых (низких) значений ХС ЛНП на ХС-снижающей терапии;
- получение доказательств значимой пользы в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) с помощью подхода, основанного на контроле уровня ТГ в крови.

Особого обсуждения требует ведение пациентов с ГТГ высокого/очень высокого ССР в первичной профилактике, с доказанными АССЗ (во вторичной профилактике), сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП), тяжелой ГТГ.

Согласованные позиции экспертов, изложенные в представленном документе, основаны на анализе и обсуждении имеющихся научных доказательствах. Документ направлен на расширение знаний практикующих врачей в области липидологии, повышение их осведомленности о роли ГТГ в патогенезе атеросклероза и важности оценки уровня ТГ, устранение определенного пробела в клинической практике по ведению пациентов с разной степенью выраженности ГТГ.

Гипертриглицеридемия: дефиниция, границы и детерминация уровней

В российских и европейских рекомендациях, посвященных нарушениям липидного обмена, определение уровня ТГ в плазме/сыворотке крови рекомендуется всем пациентам как часть рутинного анализа липидного спектра крови (класс рекомендаций I) [1, 2]. Концентрация ТГ в плазме крови отражает концентрацию так называемых ТГ-богатых ЛП, которые в состоянии натощак представлены ЛП очень низкой плотности (ЛОНП) [4]. В состоянии не натощак (в период от 1 до 6 ч после последнего приема обычной пищи) у индивидуумов из общей популяции содержание ТГ в плазме крови повышается в среднем на ~0,3 ммоль/л (26 мг/дл) [5, 6]. На повышение концентрации ТГ в плазме крови не натощак в разной степени влияют ТГ-богатые ЛП, образующиеся после еды, — это хиломикроны (ХМ) и их ремнанты, а также синтезирующиеся в печени ЛОНП и их ремнанты (ремнанты мелких ЛОНП$_2$ по существу есть ЛП промежуточной плотности — ЛПП) [7].

В табл. 1 представлена классификация ГТГ по степени ее выраженности согласно консенсусу Европейского общества атеросклероза, принятому в 2021г [8]. Хотя обозначенные пороговые значения ТГ являются условными, но они согласуются с современными знаниями и имеют определенное значение для клинической практики. Оптимальный уровень ТГ <1,2 ммоль/л отражает эффективный липолиз ТГ-богатых ЛП и низкую концентрацию их ремнантов в плазме крови, он ассоциирован с низким ССР [2]. Концентрация ТГ >1,7 ммоль/л определяется клинически

Таблица 1. Классификация уровней триглицеридов в плазме (сыворотке) крови
Table 1. Type of triglyceride levels in blood plasma (serum)

Классификация уровней ТГ	Уровни ТГ, ммоль/л
Натощак [адаптировано из 8]:	
Оптимальный	<1,2
Пограничный	1,2–1,7
Умеренно повышенный (ГТГ)	1,7–5,7
Высокий (выраженная ГТГ)	5,7–10,0
Экстремально высокий	>10,0
Не натощак [адаптировано из 6]:	
Повышенный (ГТГ)	⩾2,0

Примечание. ГТГ — гипертриглицеридемия, ТГ — триглицериды.

[1] WHO newsletter. Cardiovascular diseases [cited by Apr 20, 2019]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

значимой для развития АССЗ у мужчин и женщин (по данным крупнейшего эпидемиологического Фрамингемского исследования) [9].

Высокие уровни ТГ (особенно >10,0 ммоль/л) — фактор развития острого панкреатита. При концентрации ТГ от 10 до 20 ммоль/л панкреатит развивается у 3% пациентов и ТГ >20 ммоль/л — у 15%. В некоторых выбранных группах регистрировали и более высокие показатели распространённости острого панкреатита: в немецкой когорте 19% пациентов с уровнем ТГ >11,3 ммоль/л имели панкреатит [10, 11]. Каждое повышение содержания ТГ в плазме крови на 1,1 ммоль/л увеличивает риск развития острого панкреатита на 4% [12]. Уровень ТГ в плазме крови, при котором может развиться острый панкреатит, варьирует особенно у пациентов, предрасположенных к нему, и у лиц с эпизодами острого панкреатита в анамнезе [13].

К оценке уровня ТГ в сыворотке крови не натощак (после еды) стали проявлять большое внимание в последнее десятилетие, поскольку этот показатель может лучше информировать о среднем содержании ТГ в крови в течение дня у конкретного индивидуума и служить доказательством нарушений транспорта липидов как за счет ЛП кишечного, так и ЛП печеночного происхождения. Концентрация ТГ в плазме крови не натощак ≥2,0 ммоль/л принято считать отрезной точкой, определяющей постпрандиальный подъем ТГ как фактор ССР [6, 14].

ГТГ предлагается рассматривать в качестве маркера высокого содержания ХС в ТГ-богатых ЛП (ряд специалистов применяет термин «ХС ремнантов») [15]. Исключение составляют лица с экстремальной ГТГ на фоне полного дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛ), который встречается у одного человека из миллиона. Существуют определенные технические сложности и ограничения в аналитических подходах к точному измерению уровня ТГ-богатых ЛП и содержащегося в них ХС. Это связано с нестабильностью динамического катаболизма данных ЛП и изменчивостью их липидного и белкового состава [16]. При ГТГ концентрацию «ХС ремнантов» предлагается рассчитывать по формуле [17]: ХС ремнантов=общий ХС–ХС ЛНП–ХС ЛП высокой плотности (ЛВП).

На повышенный уровень «ХС ремнантов» указывает значение натощак ≥0,8 ммоль/л (≥30 мг/дл) и в условиях не натощак ≥0,9 ммоль/л (≥35 мг/дл) (по данным эпидемиологических исследований) [6, 18]. Постпрандиальная (после приема пищи) концентрация ТГ в плазме крови в полной степени информирует об уровне ремнантов ТГ-богатых ЛП и содержании в них ХС. Постпрандиальная ГТГ более значимо связана с риском развития АССЗ, чем уровень ТГ натощак [17].

Пациентам с ГТГ, страдающим СД, ожирением, метаболическим синдромом или имеющим очень низкий уровень ХС ЛНП для более точной оценки ССР рекомендуется рассчитывать уровень ХС не-ЛВП (класс рекомендаций I) [1, 2]. Уровень ХС не-ЛВП рекомендуется определять и пациентам высокого/очень высокого ССР (класс рекомендаций IIa) [1, 2]. Установлено, что показатель ХС не-ЛВП в качестве прогностического фактора развития АССЗ превосходит ХС ЛНП [15, 19]. ХС не-ЛВП представляет собой суммарную концентрацию всех аполипопротеин (апо)B-содержащих ЛП, включая ТГ-богатые ЛП, ЛНП и ЛП(а), в плазме/сыворотке крови как натощак, так и после приема пищи. ХС не-ЛВП рассчитывается по формуле: ХС не-ЛВП=общий ХС–ХС ЛВП.

В настоящее время идет поиск показателей и методов, способных более полно отражать независимый атерогенный потенциал ТГ-богатых ЛП/ремнантов, их структурную и метаболическую изменчивость, количественный состав после приема пищи. Учитывая доказанную высокую атеротромбогенность ТГ-богатых ЛП/ремнантов, определение их уровня в плазме крови может оказаться более информативным, чем предполагалось ранее [16].

По общепризнанной классификации ЛП плазмы крови, разработанной Д. Фредриксоном и состоящей из 5 классов гиперлипидемии (ГЛП), нарушения в виде ГТГ в той или иной степени характерны для ГЛП I, IIb, III, IV и V типов (табл. 2) [20]. ГЛП I типа характеризуется высокой гиперхиломикронемией; ГЛП IIb и IV типов — повышенным образованием в печени ЛОНП, их замедленным катаболизмом или сочетанием того и другого механизма; ГЛП III типа — дефектом захвата и последующим накоплением в плазме крови аномальных ремнантов ХМ и ЛОНП (называемых «β-ЛОНП»), а также ЛПП.

Учитывая новые данные генетических исследований, представления о генетической первооснове фенотипов ГТГ пересматриваются (табл. 2) [4]. Так, среди пациентов с уровнем ТГ >10 ммоль/л высокая встречаемость ГТГ с моногенной основой и ГТГ V типа с олиго- или полигенной природой; ГЛП IIb типа обычно имеет полигенный характер, как и ГТГ IV типа, но при ГЛП IIb типа есть и другие генетические нарушения в отношении ЛНП, попадающие в другую шкалу [21].

Ключевые положения

- Уровень ТГ в плазме крови натощак >1,2 ммоль/л указывает на накопление ТГ-богатых ЛП и их ремнантов в плазме крови.
- Уровень ТГ в плазме крови натощак >1,7 ммоль/л рассматривается как клинически значимый для развития АССЗ.
- Концентрация ТГ в плазме крови натощак >10 ммоль/л указывает на высокий риск развития острого панкреатита, который значимо возрастает при уровне ТГ >20 ммоль/л.
- Предлагается рассматривать в качестве умеренно повышенного уровня ТГ в плазме крови значения 1,7–5,0 ммоль/л и высокого уровня ТГ — значения 5,0–10,0 ммоль/л.
- ТГ-богатые ЛП представляют собой ту или иную форму «ХС ремнантов»: в состоянии натощак это ХС ЛОНП и их ремнанты, в состоянии не натощак дополнительно ХС в ремнантах ХМ.

Таблица 2. Классификация гиперлипидемий по фенотипам (по д. Фредриксону с учетом генетической природы липопротеинов)
Table 2. Classification of hyperlipidemia by phenotypes (according to Fredrickson, taking into account the genetic basis of lipoproteins)

Фенотип ГЛП (Фредриксон)/название	Повышенный уровень ЛП	Уровень ХС	Уровень ТГ	Генетическая природа
I Семейная хиломикронемия	ХМ	Норма	↑↑↑↑	Моногенная ГТГ; аутосомно-рецессивный тип, вызывается биаллельными патогенными вариантами генов: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* или *GPD1*; проявляется в детстве, раннем юношестве
IIa Семейная ГХС (гипербета-липопротеинемия)	ЛНП	↑↑	Норма	Моногенная ГХС; аутосомно-кодоминантный тип, гетерозиготные или биаллельные патогенные варианты генов *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*; аутосомно-рецессивный тип вызывается биаллельными патогенными вариантами гена *LDLRAP1*
IIb Комбинированная ГЛП (гипербета- и пребета-липопротеинемия)	ЛНП и ЛОНП	↑↑	↑↑	Обычно полигенная ГХС; высокие значения ШГР ХС ЛНП. В сочетании с полигенной ГТГ; высокие значения ШГР ГТГ; и/или редкие гетерозиготные варианты генов *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* или *GPD1*
III Семейная дисбета-липопротеинемия (флотирующие беталипопротеины)	Ремнанты, ЛПП	↑↑	↑↑↑	Высокие значения ШГР по ГТГ. Гомозиготность по ε2ε2 генотип *APOE* или редкие гетерозиготные варианты *APOE*
IV Семейная ГТГ (гиперпребета-липопротеинемия)	ЛОНП	Норма или ↑	↑↑	Полигенная ГТГ; высокие значения ШГР ГТГ; и/или редкие гетерозиготные варианты генов *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* или *GPD1*
V Многофакторная хиломикронемия (хиломикронемия и гиперпребета-липопротеинемия)	ХМ и ЛОНП	Норма или ↑	↑↑↑↑	Полигенная ГТГ; высокие значения ШГР ГТГ; и/или редкие гетерозиготные варианты генов *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* или *GPD1* с большим вкладом риск-аллелей, чем при типе IV

Примечание. ГЛП — гиперлипидемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП — липопротеины, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ШГР — шкала полигенного генетического риска.

Распространенность гипертриглицеридемии

ГТГ (уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л) — это актуальная проблема для клинической практики. В мире примерно каждый десятый взрослый имеет повышенный уровень ТГ (с возможными вариациями между регионами) [22]. В Копенгагенском исследовании (Copenhagen General Population Study, *n*=84 177) у 27% взрослых общей популяции уровень ТГ находился в пределах от 2 до 10 ммоль/л, а у 0,1% взрослых — >10 ммоль/л [7]. Высокий (>1 ммоль/л) уровень ХС ремнантов ТГ-богатых ЛП встречался у 21% взрослых и находился в пределах от 0,5 до 1,0 ммоль/л у 45%.

В американском исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 31% взрослых имели уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л, 16,2% — ≥2,3 ммоль/л и 1,1% — ≥5,7 ммоль/л [23]. По данным разных исследований экстремально высокий уровень ТГ (>10 ммоль/л) встречается от 0,1 до 1%, а уровень ТГ >20 ммоль/л реже (примерно у 0,014%) [22, 24, 25]. Среди 22063 пациентов из Европы и Канады, получающих статины, уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л выявлялась у 38,8%, при этом у 35,3% пациентов низкого ССР, 38,5% пациентов с ССЗ и 44,5% пациентов с СД [26].

По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3 (2020–2022гг, возраст 35–74 лет, *n*=28399), повышенный (≥1,7 ммоль/л) уровень ТГ имели 32,2% взрослых, причем чаще мужчины (37,3%), чем женщины (28%) [27]. Распространенность ГТГ увеличивалась при сопутствующих заболеваниях и составляла: при артериальной гипертонии — 39,6%, инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе — 37,3%, инсульте в анамнезе — 38,7%, ишемической болезни сердца (ИБС) — 38,1%, ожирении — 44,7% и СД — 52,1%.

По данным ретроспективного поперечного исследования PROMETHEUS (Prevalence of Mixed Dyslipidemia and Severe Hypertriglyceridemia in the Russian Population), в котором использовалась база результатов определения липидного профиля у 357073 лиц из 254 городов России, уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л имелся у 1/3 части населения России (29,2%) [28]. При этом у 16,2% лиц уровень ТГ был умеренно повышенным (≥1,7–<2,3 ммоль/л), у 12,9% — высоким (≥2,3–<5,6 ммоль/л), у 0,11% — очень высоким (≥5,6 ммоль/л) и у 0,011% — экстремально высоким (≥10,0 ммоль/л). Частота ГТГ увеличивалась с возрастом и чаще (в 1,23 раза) фиксировалась у мужчин, чем у женщин. Высокая распространенность ГТГ встречалась у мужчин в возрасте 40–49 лет (42,8%) и у женщин — в возрасте 60–69 лет (34,4%).

ГТГ часто сочетается с низкой концентрацией ХС ЛВП в плазме крови, что трансформируется в атерогенную дислипидемию. Дислипидемия — распространенное

состояние и ее значимость обычно недооценена практикующими врачами. Примерно у 45% мужчин и 30% женщин, участвовавших в Копенгагенском исследовании, повышенный уровень ТГ (≥1,7 ммоль/л) сочетался с низким ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л) [7]. По данным исследования NHANES, дислипидемия отмечалась у 55% пациентов с ССЗ, 62% пациентов с СД и 87% пациентов с метаболическим синдромом [29]. Как видно, наибольшая распространенность атерогенной дислипидемии выявлялась среди лиц с СД и метаболическим синдромом.

Гипертриглицеридемия: этиология и механизмы развития

Выделяют первичную и вторичную ГТГ. Среди первичных причин повышения уровня ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (табл. 2) [4]. **Тяжелая ГТГ (с уровнем ТГ >10 ммоль/л)** развивается при ряде наследственных нарушений:

1) моногенной хиломикронемии (ГЛП I типа по Д. Фредриксону или синдром семейной хиломикронемии) из-за отсутствия или значительного снижения активности основного фермента гидролиза ТГ-богатых ЛП — ЛПЛ (мутации гена *LPL*) и факторов функционирования/активности ЛПЛ, таких как: ко-активатор апоСII (мутации гена *APOC2*) и апоА-V (мутации гена *APOA5*), фактор 1 созревания липазы (мутация гена *LMF1*) и гликозилфосфатидилинозитол-прикрепленный белок 1 типа, связывающий ЛВП (*GPIHBP1*) (мутации гена *GPIHBP1*); проявляется накоплением ХМ в плазме крови (заболевание проявляется уже в детстве);

2) многофакторной или полигенной хиломикронемии (ГЛП V типа по Д. Фредриксону, смешанная ГТГ) из-за редких гетерозиготных вариантов генов с большим эффектом в генах, идентичных таковым при моногенной хиломикронемии (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* или *GPD1*) и/или при многочисленных вариантах генов с малым эффектом в большом числе различных генов (например, *APOA1-C3-A4-A5*, *TRIB*, *MLXIPL*, *GCKR*, *FADS1-2-3*, *NCAN*, *APOB*, *PLTP*, *ANGPTL3* и т.п.); проявляется накоплением ХМ и ЛОНП в плазме крови.

Умеренная — выраженная ГТГ (с уровнем ТГ 2,0–9,9 ммоль/л) наследственного характера представлена при:

1) многофакторной или полигенной ГТГ (ГЛП IV типа по Д. Фредриксону или семейная ГТГ), развивающейся по причине генетических вариантов генов, сходных со спектром многофакторной хиломикронемии; проявляется накоплением ЛОНП в плазме крови;

2) семейной комбинированной ГЛП (ранее ГЛП IIb типа по Д. Фредриксону), имеющей полигенный характер, с вовлечением генов, регулирующих метаболизм ЛОНП и ЛНП; проявляется накоплением ЛОНП и ЛНП в плазме крови;

3) дисбеталипопротеинемии (ГЛП типа III по Д. Фредриксону, ремнантная ГЛП) из-за определенных полиморфизмов апоЕ — большинство это гомозиготы генотипа ε2/ε2 гена *APOE*, редко встречаются гетерозиготы по доминантным мутациям *APOE*; специфическая особенность — электрофоретическая β-подвижность ЛП, выделенных методом препаративного ультрацентрифугирования во фракции с *d* <1,006 (по плотности как ЛОНП); в результате нарушается опосредованной апоВ, Е-рецептором элиминации ремнантов ХМ/ЛОНП, обогащенных изоформой апоЕ2 и ХС, что приводит к их накоплению в плазме крови (ЛП частицы, имеющие апоЕ$_2$, практически не обладают сродством к апоВ, Е-рецептору).

Моногенные формы ГТГ встречаются редко. В большинстве случаев ГТГ представляет собой полигенное нарушение липидного обмена с заметным влиянием других факторов [4]. Например, для развития генетически обусловленной ГЛП III типа необходимо присутствие других патологических состояний (СД 2 типа, ожирения, гипотиреоза и др.). Наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, СД, гипотиреоз, уремия, злоупотребление алкоголем, ХБП и т.д.) может усиливать выраженность ГТГ при ГЛП IV и V типов по Д. Фредриксону.

У пациентов с моногенной хиломикронемией, сопровождающейся высокой концентрацией ХМ в плазме крови, заметно возрастает риск развития острого панкреатита (до 60–70% *vs* 5–10% при многофакторной хиломикронемии) и отмечается устойчивость к препаратам, снижающим ТГ. Поскольку связанный с ГТГ панкреатит может приводить к летальному исходу, важно понимать, какие препараты и состояния в сочетании с генетической предрасположенностью, повышают вероятность развития этого заболевания. Клинически тяжелая хиломикронемия клинически проявляется также развитием липемии сетчатки, эруптивных ксантом и рецидивирующими болями в животе [30]. Из клинических особенностей, например, дисбеталипопротеинемии III типа следует отметить липоидную дугу роговицы, ксантелазмы, локтевые и коленные ксантомы, ксантомы ладонных линий или пальмарные ксантомы.

Наследственную дисбеталипопротеинемию III типа относят к нарушениям липидного обмена с высокой атерогенностью, тогда как при семейной ГЛП I типа (хиломикронемии) риск развития атеросклероза не увеличивается, несмотря на тяжелую ГТГ [7, 31]. Причина в том, что ХМ слишком велики для проникновения через эндотелиальный барьер [32]. К наиболее распространенному типу первичного нарушения липидного обмена относят комбинированную ГЛП (IIb типа), которая составляет до 40% случаев всех ГЛП.

В клинической практике врача чаще встречается вторичная ГТГ, обусловленная негенетическими причинами. Практикующему врачу важно знать эти причины для своевременного выявления и коррекции ГТГ. Факторы, содействующие развитию ГТГ, необходимо свести к минимуму. Следует помнить о контроле уровня ТГ в плазме крови при применении лекарственных средств, повышающих его, и в случае необходимости использовать альтернативные методы. Выделяют следующие причины вторичной ГТГ [14]:

- **заболевания:** плохо контролируемый СД, ХБП, нефротический синдром, неконтролируемый гипотиреоз, синдром Кушинга, болезни накопления гликогена, острый гепатит, ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, множественная миелома, сепсис и др.;
- **образ жизни/нарушение обмена веществ:** злоупотребление алкоголем, диета с высоким содержанием насыщенных жиров, углеводов, потребление продуктов с высоким гликемическим индексом, малоподвижный образ жизни, избыточный вес или ожирение, метаболический синдром/инсулинорезистентность, беременность (в третьем триместре уровень ТГ достигает максимума);
- **лекарственные средства:** некардиоселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, секвестранты желчных кислот, глюкокортикостероиды, анаболические стероиды, пероральные эстрогены (ралоксифен, тамоксифен, кломифена цитрат, эстрадиол, этинил эстрадиол, конъюгированные эстрогены), L-аспарагиназа, бексаротин, циклофосфамид, ингибиторы протеазы, нейролептики (оланзапин, миртазапин, клозапин), иммунодепрессивные средства (такролимус, сиролимус, циклоспорин, интерфероны).

Вторичные причины ГТГ могут выступать в роли факторов, демаскирующих генетическую предрасположенность и способствующих проявлению определенного фенотипа ГЛП.

Содержание ТГ в плазме крови может колебаться от 0,33 до 120 ммоль/л, что отражает вариабельность скорости секреции и выведения из кровотока ТГ-богатых ЛП [7, 8]. Известно, что даже при уровне ТГ в плазме крови натощак, равном 1,2 ммоль/л, может наблюдаться ряд метаболических нарушений, связанных с накоплением ТГ-богатых ЛП и их ремнантов. При росте содержания ТГ в крови увеличивается и количество этих ЛП-частиц. Условно можно выделить ряд первичных механизмов формирования ГТГ:

- при повышении уровня ТГ до пограничных/умеренных значений чаще преобладает гиперпродукция ЛОНП в печени;
- при высоком уровне ТГ приоритет имеет нарушенный липолиз и клиренс ТГ-богатых ЛП с накоплением ЛОНП, ХМ и их ремнантов в плазме крови;
- при тяжелой ГТГ доминирующей аномалией является низкая скорость клиренса ТГ-богатых ЛП (у пациентов с моногенной ГТГ продукция ТГ-богатых ЛП может быть в нормальных пределах).

Ключевые положения

- Выявление причины развития ГТГ и принятие меры для своевременной коррекции этого нарушения липидного обмена – важная задача практикующего врача.
- ГТГ лучше рассматривать как сложный фенотип, возникающий в результате взаимодействия множества генов предрасположенности и других отягощающих факторов негенетического происхождения.
- Регулирование уровней в плазме крови ТГ, ТГ-богатых ЛП и их ремнантов – это сложный процесс. Концентрация ТГ в плазме крови определяется скоростью продукции ТГ-богатых ЛП (ХМ после еды и ЛОНП), активностью их липолиза с образованием ремнантов ХМ и ЛОНП, процентной долей ремнантов ЛОНП, входящих в каскад реакций ЛОНП-ЛПП-ЛНП (обычно это 30–40%) и эффективностью удаления ремнантов ТГ-богатых ЛП печенью.

ТГ-богатые липопротеины: метаболизм и роль в патофизиологии атеротромбоза

Основная функция ТГ-богатых ЛП заключается в транспортировке ТГ в жировую ткань для хранения, а также в скелетные и сердечную мышцы для выработки энергии.

ТГ (порядка 85%) поступают в организм в составе пищевого жира и представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими жирными кислотами (ЖК), содержащими от 12 до 24 углеродных атомов [8]. Часть молекул ТГ в желудке подвергается гидролизу с участием фермента желудочной липазы, но большая часть расщепляется в верхних отделах тонкого кишечника при участии панкреатической липазы. Конечные продукты гидролиза ТГ (ЖК и β-моноглицерид) включаются в мембраны энтероцитов слизистой ворсинок тонкого кишечника, затем они переходят в их цитоплазму и в гладком эндоплазматическом ретикулуме включаются в ресинтез ТГ. В энтероцитах ТГ участвуют в образовании ХМ.

ХМ — самые крупные ЛП частицы (с диаметром от 100 до 1000 нм), содержащие структурный апобелок B48 и образующиеся в большом количестве в энтероцитах при поступлении в организм с пищей ТГ (содержащих длинноцепочечные ЖК), т.е. в постпрандиальную стадию (рис. 1). ХМ являются основной транспортной формой экзогенных (пищевых) липидов (главным образом, ТГ до 95%), они переносят до 70–90 г ТГ в сутки (~100 ммоль) [31]. ХМ, как и другие ЛП, также переносят фосфолипиды и этерифицированный ХС.

ХМ из энтероцитов поступают в мезентериальные лимфатические сосуды, далее через грудной проток в кровь и с нею транспортируются в периферические капилляры, на поверхности эндотелия которых находятся молекулы периферической ЛПЛ. Этот фермент гидролизует ХМ (в их ядре происходит расщепление до 75% ТГ) [8, 33]. Активность ЛПЛ поддерживают ее кофакторы — апоCII и апоAV. В противоположность этому, апоCIII выступает в роли ингибитора ЛПЛ и рассматривается как фактор, влияющий на скорость выведения ТГ-богатых ЛП из кровотока. Низкий уровень апоCIII в крови сопряжен с низким уровнем ТГ, тогда как повышенный уровень, обычно наблюдаемый при инсулинорезистентности и ожирении, с ГТГ. Ангиопоэтиноподобные белки 3, 4 и 8 (ANGPTL 3, 4, 8) подавляют активность ЛПЛ в тканях (жировой ткани, скелетных мышцах, сердце) [34].

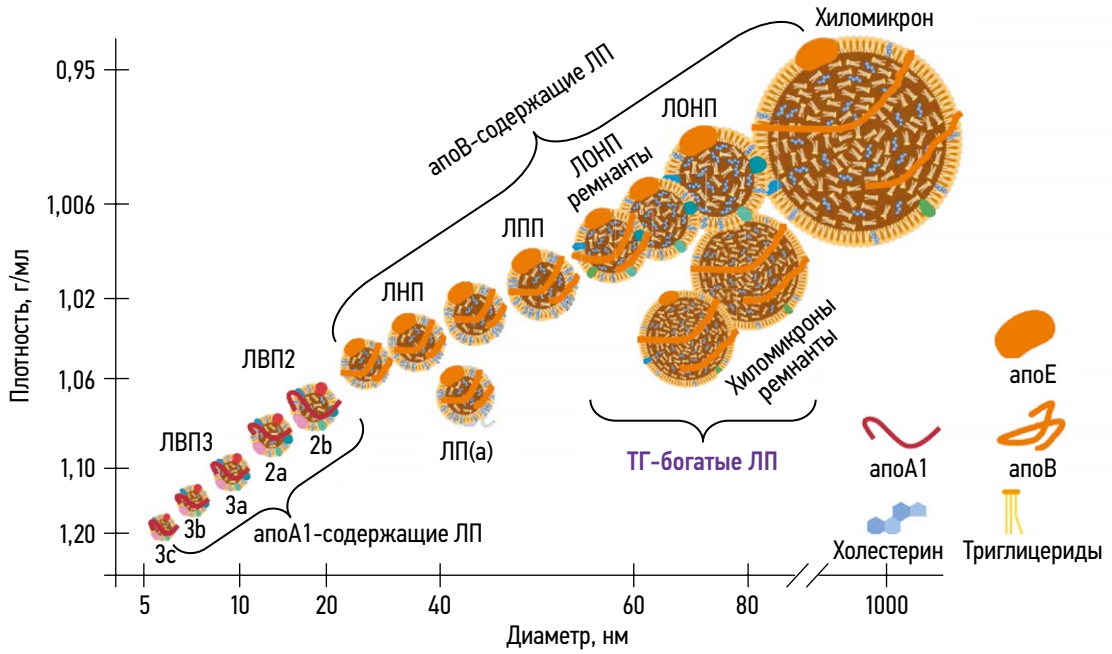


Рис. 1. Липопротеины: размеры и плотность [адаптирована из 8]: апо — аполипопротеин, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП — липопротеины, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, ТГ — триглицериды.
Fig. 1. Lipoproteins: dimensions and density [adapted from 8]: апо — apolipoprotein, ЛВП — high-density lipoproteins, ЛНП — low-density lipoproteins, ЛОНП — very low-density lipoproteins, ЛП — lipoproteins, ЛПП — intermediate-density lipoproteins, ТГ — triglycerides.

На фоне роста концентрации ХМ в плазме крови в печени усиливается образование других ТГ-богатых ЛП — ЛОНП [8]. По структуре и составу ЛОНП сходны с ХМ, но обладают меньшим размером (диаметр варьирует от 25 до 100 нм), содержат меньше ТГ (50–70% от массы частицы), но больше ХС, фосфолипидов и имеют в своем составе структурный апоВ100. ЛОНП синтезируются в печени и являются транспортной формой эндогенных ТГ. ЛОНП переносятся 20-30 г ТГ в день [31].

ЛОНП отличаются чрезвычайной гетерогенностью как по размерам частиц, так и по их составу: апоВ и апоЕ находятся в различном конформационном состоянии в больших $ЛОНП_1$ (Sf 60–400) и мелких $ЛОНП_2$ (Sf 20–60) частицах, что определяет их субстратное сродство к липолитическим ферментам и степень взаимодействия со специфическими рецепторами клеточных мембран. ХМ и $ЛОНП_1$ конкурируют за один и тот же механизм липолиза с участием периферической ЛПЛ. ЛОНП подвергаются гидролизу с образованием ремнантов ЛОНП и ЛПП. В результате последовательного действия периферической ЛПЛ и печеночной липазы ЛОНП и ЛПП превращаются в частицы ЛНП. В условиях повышенного печеночного липогенеза, приводящего к гиперпродукции ЛОНП, процесс превращения ЛОНП в ЛНП замедляется. Это дополнительно содействует аккумуляции ТГ-богатых ЛП и их ремнантов в плазме крови. Связывание частицы ЛНП с апоВ, Е-рецепторами (классическими рецепторами к ЛНП) опосредуется молекулой апоВ100, а связывание ремнантов ТГ-богатых ЛП — апоЕ [33].

Во время липолиза размер ТГ-богатых ЛП уменьшается на фоне одновременного снижения содержания ТГ в их ядре и увеличения концентрации ХС за счет обмена ТГ из частиц ТГ-богатых ЛП на эфиры ХС из частиц ЛНП и ЛВП при участии белка-переносчика эфиров ХС. При этом в составе ТГ-богатых ЛП сохраняются их апобелки — апоВ48, либо апоВ100. Ремнанты ТГ-богатых ЛП имеют высокое соотношение эфиров ХС к ТГ и повышенный уровень апоЕ. Присутствие молекул апоЕ требуется для быстрого рецептор-опосредованного удаления ремнантных частиц из кровотока. Исчезновение ремнантов ХМ из плазмы крови осуществляется через специфический белок-1, подобный рецептору ЛНП, (LRP1 — receptor related protein1). Основной белок ХМ — апоВ48 из-за особенностей структуры не способен связываться с ЛНП-рецепторами (домен, ответственный за связывание апоВ, Е-рецепторами, расположен на С-конце молекулы апоВ100) [35]. Клиренс ремнантов ЛОНП (основной структурный белок апоВ100) из кровотока осуществляется через ЛНП-рецепторы. После связывания с рецепторами ремнантные частицы подвергаются дальнейшей липолитической трансформации, либо интернализируются гепатоцитами с последующей деградацией в лизосомах [8, 36].

ХМ и ЛОНП в процессе модификации (уменьшения в размерах и постепенного обогащения ХС при истощении запасов ТГ) превращаются в атерогенные ЛП частицы. Длительная циркуляция ремнантов ТГ-богатых ЛП в кровотоке приводит к их большему обогащению ХС.

Установлено, что ремнантные частицы могут переносить в четыре раза больше ХС (до ~8600 молекул) на одну частицу, чем одна частица ЛНП (2000–2700 молекул ХС), поэтому они классифицируются относительно ЛНП как более атерогенные частицы [8, 31, 37].

Следует подчеркнуть, что в качестве атерогенного фактора рассматриваются ремнантные частицы, обедненные ТГ, но обогащенные ХС в процессе модификации, с диаметром <70 нм (сюда не входят вновь секретируемые, но нелиполизированные ХМ и очень крупные ЛОНП) [17]. В случае неэффективного метаболизма подобных ремнантов активизируется их нерецепторный захват скэвенджер рецепторами на макрофагах, который является нерегулируемым (идет прямой захват макрофагами ремнантных частиц без их предварительной окислительной модификации, в отличие от ЛНП, которые, напротив, подвергаются модификации перед их захватом макрофагами).

Ремнантные частицы, содержащиеся в плазме крови, на поверхности эндотелия артерий взаимодействуют с гепарин сульфат — протеогликанами (взаимодействие усиливается за счет присутствия на поверхности частиц апоCIII и апоE), далее ремнанты мигрируют через эндотелий (путем активного трансцитоза) в субэндотелиальное пространство и там задерживаются длительное время, вызывая эффекты, свойственные окисленным ЛНП, а также сами подвергаются окислительной модификации, приобретая цитотоксические свойства [38, 39]. В конечном итоге ремнантные частицы поглощаться макрофагами и гладкомышечными клетками, превращая их в «метаболически активные клетки» с трансформацией в пенистые клетки (рассматриваются в качестве маркера атеросклеротического поражения артерий) [40].

Задержка ремнантов ТГ-богатых ЛП в артериях вызывает выраженные дезадаптивные реакции, которые лежат в основе формирования и прогрессирования атеросклеротических бляшек. В атероме человека были идентифицированы ЛП частицы, содержащие как апоB48, так и апоB100 [41, 42]. Показано, что примерно 50% ХС, содержащегося в атеросклеротической бляшке у человека, поступает из ремнантов ТГ-богатых ЛП, что подтверждает вовлечение этих частиц в атерогенез [42–44]. При ГТГ (повышенном уровне ТГ-богатых ЛП/ремнантов) изменяется количественный и качественный состав других ЛП в сторону проатерогенной направленности [8, 45]:

- увеличивается образование мелких и плотных частиц ЛНП (в т.ч. при нормальном или низком уровне ХС ЛНП) с потенциально повышенной атерогенностью;
- снижается уровень ХС ЛВП и усиливается формирование дефектных мелких, плотных частиц ЛВП с нарушенным липидомом и протеомом, что ослабляет атеропротективное действие ЛВП, включая ухудшение обратного транспорта ХС, подавление антиоксидантной и противовоспалительной активности.

Генетические исследования подтверждают роль, например, апоCIII и ANGPTL-3 в развитии атеросклероза. Это способствует пониманию механизмов атерогенеза на основе ГТГ и позволяет определить новые терапевтические мишени. Показано, что апоCIII, ассоциированный с ТГ-богатыми ЛП, активирует инфламмасому NLRP3 в моноцитах человека; это может препятствовать регенерации эндотелия *in vivo.*

Атерогенный и тромбогенный механизмы ТГ-богатых ЛП довольно сложны. Среди атеротромбогенных свойств ремнантов ТГ-богатых ЛП, подтвержденных в исследованиях, можно выделить [8, 17, 46]:

- повышение проницаемости эндотелия артерий, активация апоптоза эндотелиальных клеток и подавление выработки окиси азота с развитием дисфункции эндотелия;
- усиление эндотелиальной экспрессии внутриклеточных адгезивных молекул-1 (ICAM-1) и сосудистых адгезивных молекук-1 (VCAM-1);
- увеличение продукции активных форм кислорода;
- повышение вязкости крови, уровней тромбоксана A_2 — активатора тромбоцитов, фибриногена, активности VII и XII факторов коагуляции, секреции и активности ингибитора активатора плазминогена-1 — ключевого регулятора образования тромбов в эндотелиальных клетках;
- выраженную провоспалительную активность с повышенной секрецией проапоптотических цитокинов, фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1-β.

В наблюдательном исследовании из Копенгагена (*n*=60608) было установлено, что каждый 1 ммоль/л повышения уровня ХС ремнантов в плазме крови ассоциировался с возрастанием концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) на 37%, а каждый 1 ммоль/л увеличения ХС ЛНП — с повышением вчСРБ только на 7% [47]. При применении в данном исследовании метода менделевской рандомизации результаты оказались иными: содержание вчСРБ увеличивалось на 28% на каждый 1 ммоль/л роста уровня ХС ремнантов в плазме крови, тогда как связи между маркером воспаления и ХС ЛНП обнаружено не было. Известно, что воспаление — важный компонент развития атеромы, ее надрыва и разрыва. Связь ГТГ с процессами воспаления, в т.ч. в стенке сосуда, становится очевидной и в определенной степени может объяснить сохранение остаточного ССР у пациента при нормализации уровня ХС ЛНП.

В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis; 3754 лиц с низким и умеренным ССР, средний возраст 45,5 лет) сообщалось о связи ГТГ (уровень ТГ ⩾1,7 ммоль/л) с субклиническим некоронарным атеросклерозом (отношение шансов (ОШ) 1,35; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,68; *p*=0,008) [48]. Атеросклеротические бляшки выявлялись у 58% лиц с ГТГ при низком и умеренном ССР. Связь ГТТ с наличием субклинического атеросклероза подтвердилась как у лиц с повышенным уровнем ХС ЛНП в плазме крови (ОШ 1,42; 95% ДИ: 1,11–1,80; *p*=0,005), так и с нормальным его содержанием

(ОШ 1,85; 1,08–3,18; *p*=0,008). На каждый 0,11 ммоль/л повышения уровня ТГ в плазме крови у лиц с целевым значением ХС ЛНП вероятность выявления атеромы увеличивалась на 4% (*p*=0,041).

В другом исследовании у пациентов с оптимальным уровнем ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) на каждый 1 ммоль/л повышения концентрации ХС ремнантов ТГ-богатых ЛП вероятность выявления коронарного атеросклероза (по данным компьютерной томографической коронарной ангиографии) возрастала в 3,87 раза (95% ДИ: 1,34-7,55; *p*=0,004) [49]. В исследовании Бубновой М. Г. и др. была обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между уровнем ТГ-богатых ЛП/ремнантов (выделяемых методом ультрацентрифугирования) и степенью поражения коронарных артерий атеросклерозом (индексом стенозов и числом пораженных артерий по данным коронароангиографии) [50]. При этом наиболее высокие уровни ТГ-богатых ЛП/ремнантов встречались у лиц с тяжелым атеросклеротическим поражением артерий сердца. M.B. Elshazly et al., по результатам метаанализа (5754 пациентов из 10 интервенционных исследований) продемонстрировали связь выраженного прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях в большей степени с повышенным (>0,65–0,78 ммоль/л) уровнем ХС ремнантов, чем с концентрацией ХС ЛНП или апоВ в течение 24 мес. наблюдения [51]. Вовлечение ремнантов ТГ-богатых ЛП в прогрессирование атеросклероза (по данным коронароангиографии) подтверждается рядом проспективных исследований (с наблюдением от 2 до 5 лет) как у мужчин, так и у женщин [52–54].

Итак, повышенную концентрацию ТГ (ТГ-богатых ЛП/ремнантов) в плазме крови можно рассматривать как фактор «остаточного атеросклеротического риска». Частично объяснить этот факт можно доказанной заметной связью ГТГ с сосудистым воспалением. Очевидно, что уровень ТГ (ТГ-богатых ЛП/ремнантов) является значимым в идентификации пациентов, особенно с многососудистым поражением артерий, т.е. может выступать в роли маркера ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза и ИБС.

ХС ЛНП — это первичная мишень для профилактики АССЗ. Действительно у большинства людей количество частиц ЛНП в плазме крови в ~3–10 раз больше, чем количество ТГ-богатых ЛП, также ЛНП более длительно циркулируют в плазме крови (в среднем 2,5–3,5 дня), чем ХМ и ЛПОНП (4–13 часов для лиц с ГТГ). Натощак во фракции ЛОНП + ЛПП находится не менее 30% ХС от его общего количества, определяемого во всей фракции апоВ-содержащих ЛП. Очевидно, что атерогенную опасность ТГ-богатых ЛП нельзя приравнивать к их меньшему количеству в плазме крови. При сравнении атерогенных потенциалов ремнантов ТГ-богатых ЛП и частиц ЛНП необходимо учитывать ряд факторов: время пребывания ЛП в кровотоке, загруженность их молекулами ХС, скорость проникновения и удержания в интиме артериальной стенки, восприимчивость к модификации *in situ*, скорость поглощения макрофагами и склонность к образованию пенистых клеток [8, 55]. Даже при неопределенности относительно точной доли ХС в ремнантных частицах (отчасти из-за методологических проблем [16]) длительное поддержание повышенного уровня ТГ в постпрандиальный период (⩾8 ч) приводит к продолжительному и интенсивному воздействию ремнантных частиц на стенку артерий [56, 57].

Ключевые положения

- ХМ и ЛОНП, образующиеся в энтероцитах кишечника и гепатоцитах печени, соответственно, транспортируют ТГ и ХС в плазме крови.
- Липолиз и клиренс ТГ-богатых ЛП/ремнантов регулируется их липидомой и протеомой, рядом ферментов (ЛПЛ и печеночная липаза) и белками-переносчиками.
- ГТГ содействует образованию мелких, плотных ЛНП с повышенной атерогенностью и дефектных мелких, плотных ЛВП с низкой атеропротективной активностью (включая обратный транспорт ХС, антиоксидантную и противовоспалительную активность и т.д.).
- Ремнантные частицы могут переносить в четыре раза больше ХС на одну частицу, чем одна частица ЛНП.
- Ремнантные частицы, обогащенные ХС в процессе модификации, диаметром <70 нм способны проникать в артериальную стенку, подвергаться окислительной модификации, поглощаться макрофагами, способные трансформироваться в пенистые клетки, и, таким образом, непосредственно участвовать в атерогенезе.
- Новые экспериментальные и клинические данные подтверждают высокую степень атерогенности ремнантов ТГ-богатых ЛП, содержащих апоВ48 и апоВ100, и их активное образование, особенно в постпрандиальный период (после приема пищи).

Гипертриглицеридемия — фактор развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и формирования «остаточного» сердечно-сосудистого риска

За последние три десятилетия были накоплены эпидемиологические и генетические данные, подтверждающие концепцию причинно-следственной связи ГТГ (ТГ-богатых ЛП/ремнантов) с повышенным риском развития АССЗ, включая ИМ, инсульт, стеноз аортального клапана, а также с сердечно-сосудистой и общей смертностью [7, 58–67]. Крупные метаанализы показали, что повышенный уровень ТГ — независимый фактор развития АССЗ, риск которых увеличивается от 1,57 (95% ДИ: 1,10–2,24) до 1,8 (1,49–2,19) [61, 68, 69].

Ретроспективный продольный анализ результатов итальянского исследования (*n*=158042) выявил при высоком уровне ТГ (1,7–5,6 ммоль/л) повышение относительного риска (RR) развития всех АССЗ в 1,61 раза (95% ДИ:

1,43–1,82; *p* <0,001) и общей смертности в 1,49 раз (1,36-1,63; *p* <0,001), а при очень высоком уровне ТГ (>5,6 ммоль/л) — в 2,3 раза (1,02-5,18; *p* <0,05) и 3,08 раза (1,46-6,50; p<0,01), соответственно (относительно нормального уровня ТГ <1,7 ммоль/л) [70]. Данные когортного исследования с включением >1,5 млн чел. подтвердили небольшое, но значимое увеличение (на 10–20%) риска развития ИМ при умеренной и тяжелой ГТГ (уровень ТГ в пределах от 1,7 до 10,0 ммоль/л) после коррекции по другим факторам риска [71].

Данные 8,8-летнего наблюдения, полученные на когорте Корейской национальной службы медицинского страхования (*n*=15672028), продемонстрировали логарифмическую линейную связь между уровнем ТГ и сердечно-сосудистой смертностью [67]. Эта связь прослеживалась до уровня ТГ 0,56 ммоль/л и сохранялась после поправки на традиционные факторы риска развития АССЗ (индекс массы тела, артериальное давление, СД, уровни ХС ЛНП и ХС ЛВП, пол, возраст). Каждое двукратное повышение концентрации ТГ в плазме крови ассоциировалось с ростом RR всех ССЗ (на 10%), ИБС (на 22%), острого ИМ (на 24%) и ишемического инсульта (на 10%). Повышение RR смерти от АССЗ при ГТГ сохранялось и в когорте лиц (*n*=5480875) с низким уровнем ХС ЛНП (<2,6 ммоль/л). У лиц моложе 45 лет при двукратном росте уровня ТГ в плазме крови RR смертности от ИБС и ИМ были значимо выше, чем у лиц 65 лет и старше.

В рамках крупного когортного исследования (5688055 лиц) с наблюдением 7,1 лет также сообщалось о значимости ГТГ для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в молодом возрасте (20–39 лет): RR смертности возрастал в 1,79 раза (95% ДИ: 1,71–1,87), ИМ — в 2,48 раз (2,33–2,64) и инсульта — в 2,53 раза (2,34–2,73) [72]. Именно ГТГ определялась в качестве единственного независимого предиктора развития всех ССО (RR 1,20; 95% ДИ: 1,14–1,26; *p* <0,001). Результаты выше представленных и других исследований демонстрируют, что для поддержания более низкого ССР в течение жизни желательно сохранять уровень ТГ в пределах 1,12 ммоль/л, в т.ч. у молодых [73–75].

ГТГ, определяемая в образцах крови после еды (т.е. постпрандиальная), рассматривается в качестве маркера повышенного содержания ХС ремнантов ХМ/ЛОНП. В исследовании Copenhagen City Heart Study (13981 пациентов, не принимавших гиполипидемическую терапию; наблюдение 27 лет) указывается на связь постпрандиальной ГТГ с высоким риском развития смертности, ИМ и ИБС как у мужчин, так и у женщин [78]. Анализ объединенных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study (~100 тыс. человек) показал возрастание RR развития ССО при уровне ТГ не натощак >6,6 ммоль/л (против уровня ТГ не натощак <0,8 ммоль): ИМ — в 5,1 раза, ИБС — в 3,2 раза, ишемического инсульта — в 3,3 раза и смерти от всех причин — в 2,2 раза [63]. В другом исследовании повышение постпрандиального уровня ТГ >5 ммоль/л (*vs* уровня ТГ не натощак <1 ммоль/л) ассоциировалось с увеличением RR развития ИМ в 4,6 раза у мужчин и в 16,8 раза у женщин, а ишемического инсульта — в 3,2 раза и 5,1 раза, соответственно [76, 77].

В проспективном наблюдательном когортном исследовании Women's Health Study (*n*=26509) у здоровых женщин с ГТГ, определяемой в период от 2 до 4 ч после приема пищи, RR развития ССО увеличивался в 4,48 раза (независимо от традиционных факторов риска, других ЛП и маркеров инсулинорезистентности) [78]. Доказанная независимая связь ТГ (ТГ-богатых ЛП) с развитием ССО (ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности), с одной стороны, и достоверная их взаимосвязь с тромбогенным потенциалом крови, с другой стороны, позволяет рассматривать ГТГ как мощный липидный фактор тромбогенеза.

По данным двух исследований (*n*=113554) при высокой (≥5 ммоль/л) постпрандиальной ГТГ (относительно уровня ТГ не натощак <1 ммоль/л) возрастает вероятность развития (RR 2,59; 95% ДИ: 1,48–4,54) сердечной недостаточности (СН) [79]. В 5-летнем наблюдении, включавшем 46362 пациентов с СД и/или АССЗ, лечившихся статинами, риск появления новых случаев СН увеличивался на 19% (95% ДИ: 1,134–1,252; *p* <0,001) при уровне ТГ натощак ≥1,7 ммоль/л и на 24% (1,160–1,315; *p* <0,001) при уровне ТГ 2,3–5,6 ммоль/л (сравнение с уровнем ТГ <1,7 ммоль/л) [80].

Значение ХС ремнантов. В ряде исследований была продемонстрирована связь повышенного уровня ХС ремнантов (как расчетного, так и прямо измеряемого в плазме крови) с развитием АССЗ, включая ИМ, ишемический инсульт, ИБС, периферический атеросклероз и общую смертность, причем этот характер связи не зависел от концентрации ХС ЛНП в плазме крови [81–88].

В исследовании Copenhagen General Population (*n*=103221; наблюдение 9,5 лет) при высоком (>0,8 ммоль/л) уровне ХС ремнантов (против низкого <0,5 ммоль/л) RR развития ИМ повышался в 1,6 раза (95% ДИ: 1,5–1,8), АССЗ — в 1,4 раза (1,3–1,5) и общей смертности — в 1,1 раза (1,0–1,1) [86]. При сочетании высокого уровня ХС ремнантов с повышенной концентрацией вчСРБ (>1,5 мг/л) риски ССО существенно возрастали: ИМ — в 2,2 раза (95% ДИ: 1,9–2,7), АССЗ — в 1,9 раза (1,7–2,2) и общей смертности — в 1,4 раза (1,3–1,5). Wadström BN, et al. изучали влияние ХС ремнантов (определяемого расчетным методом) на риски развития АССЗ у 106937 пациентов из исследования Copenhagen General Population Study (CGPS; наблюдение 9 лет) и 13974 пациентов из исследования Copenhagen City Heart Study (CCHS: наблюдение 24 года) [89]. Повышение уровня ХС ремнантов в плазме крови ≥1,5 ммоль/л (*vs* <0,5 ммоль/л) сопровождалось увеличением RR развития ИМ в 4,2 раза (95% ДИ: 2,9–6,1) в исследовании CGPS и в 2,6 раза (1,8–3,8) в исследовании CCHS; ишемического инсульта — в 1,8 (1,4–2,5) и 2,1 (1,5–3,1) раза, соответственно; но более значимо возрастал

RR развития периферической артериальной болезни — в 4,8 (3,1–7,5) и 4,9 (2,9–8,5) раз, соответственно.

По данным метаанализа, включавшего 31 исследование, при повышенном уровне ХС ремнантов в плазме крови (против его низкого значения) RR развития ССО увеличивался на 53% (95% ДИ: 1,41–1,66; *p* <0,0001), ИБС — на 41% (1,19–1,67; *p* <0,0001), инсульта — на 43% (1,24–1,66; *p* <0,0001), сердечно–сосудистой смертности — на 83% (1,53–2,19; *p* <0,0001) и общей смертности — на 39% (1,27–1,50; *p* <0,0001) [90]. Заметное увеличение риска ССО имелось в группе моложе 65 лет (RR 1,39; 95% ДИ: 1,14–1,70, *p* <0,0001 vs ⩾65 лет RR 1,20; 1,16–1,25, *p* <0,0001). На каждый 1 ммоль/л повышения уровня ХС ремнантов RR развития ССО увеличивался на 15% (95% ДИ: 1,08–1,22) и ИБС — на 58% (1,12–2,23).

У пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), повышенный (⩾0,78 ммоль/л) уровень ХС ремнантов в плазме крови выявлялся у 45,9% (из *n*=7479) [91]. После выписки из стационара (медиана наблюдения 57 мес.) повышение его значения до 1,55 ммоль/л и выше приводило к увеличению RR сердечно-сосудистой смертности на 49% (95% ДИ: 1,08–2,06; *p*=0,016) и повторной госпитализация из-за СН на 55% (95% ДИ: 1,14–2,11; *p*=0,005).

В ряде исследований подтверждается позиция, что повышение RR развития смерти от всех причин в большей степени обусловлено ростом именно концентрации ХС ремнантов в плазме крови, а не уровней ХС ЛНП [83, 92]. Известно, что повышенный уровень общего ХС связан с ростом смертности от ССЗ, но не от рака или других некоронарогенных причин, тогда как ГТГ может значимо повышать как сердечно-сосудистую смертность, так и смертность от других некоронарогенных причин.

В рамках исследования Copenhagen General Population (*n*=87192; возраст 20–69 лет; наблюдение 13 лет) была выявлена связь повышенного (⩾1,0 ммоль/л) уровня ХС ремнантов (сравнение со значением <0,5 ммоль/л) с увеличением в 2,2 раза (95% ДИ: 1,3–3,5) частоты сердечно-сосудистой смертности; в 4,4 раза (1,6–11) смертности от ИБС; в 2,1 раза (1,4–3,3) всех случаев смерти от некоронарогенных причин, включая возрастание в 8,4 раза (2,0–34) смертности от инфекционных заболеваний и в 9,1 раза (1,9–43) смертности от эндокринологических заболеваний [93].

Доказательства значимости ГТГ для развития АССЗ в генетических исследованиях. Причинно-следственная связь ТГ (точнее ТГ-богатых ЛП и их ремнантов) с риском развития АССЗ подтверждается исследованиями с менделевской рандомизацией. Так, у лиц с генетически детерминированным высоким уровнем ТГ-богатых ЛП/ремнантов определяется высокий RR (от 1,14 до 4,0 в зависимости от пола, расы после поправки на другие факторы, в т.ч. на другие ЛП) развития ССЗ, включая ИБС, ИМ и смертность [76, 81, 94–96].

Многофакторный анализ индивидуальных данных (генетических и стандартных липидных показателей, включая апоВ) участников из Биобанка Великобритании (n=502460) показал, что уровни ТГ-богатых ЛП/ремнантов тесно и независимо связаны с риском развития ИБС в моделях, скорректированных по апоВ. Вероятность развития ИБС на каждый 1 ммоль/л повышения ТГ-богатых ЛП/ремнантов оказалась выше (ОШ 2,59; 95% ДИ: 1,99–3,39), чем при повышении ХС ЛНП на эту же величину (ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,27–1,48) [97].

Исследования менделевской рандомизации, сосредоточенные на вариантах генов, кодирующих белки — *APOAV*, *APOCIIII*, *LPL* и ангиопоэтин-подобные белки 3, 4 и 8 (*ANGPTL3*, *ANGPTL4* и *ANGPTL8*), представили высокоинформативные доказательства связи ТГ-богатых ЛП и их ремнантов с риском развития АССЗ [98–104]. Определено, что при генетически обусловленном повышении уровня ХС ремнантов в плазме крови на 1 ммоль/л RR развития ИБС возрастает достоверно выше (в 2,8 раза), чем в наблюдательных исследованиях (только в 1,4 раза) [81]. Для вариантов гена *APOA5* удвоение генетически повышенного уровня ХС ремнантов увеличивает риск ИМ в 2,2 раза vs 1,7 раз в наблюдательных исследованиях, а удвоение генетически обусловленного повышения уровня ТГ — в 1,9 раза и 1,6 раза, соответственно [94]. У лиц с мутаций гена *LPL* риск смерти от всех причин при высоком уровне ТГ возрастает двукратно, а в наблюдательном исследовании — только в 1,2 раза [105]. У гетерозигот с редкими вариантами гена *APOC3*, приводящими к потере функции, на фоне снижения (в среднем на 39-44%) уровня ТГ в крови происходит заметное снижение (на 40–41%) риска развития АССЗ [99, 106].

Перечисленные выше факты служат дополнительным доказательством причинно-следственной связи ТГ (ТГ-богатых ЛП и их ремнантов) с риском развития АССЗ на протяжении всей жизни.

Остаточный риск АССЗ, обусловленный ТГ (ТГ-богатыми ЛП). Концепция так называемого «остаточного ССР», связанная с липидами и ЛП, основывается на развитии у пациента серьезных ССО даже при оптимальном контроле уровня ХС ЛНП [107]. В значительной степени сохранение остаточного риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, объясняют повышенным содержанием в плазме крови ТГ (ТГ-богатых ЛП и их ремнантов) и/или низким уровнем ХС ЛВП.

В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) при анализе результатов было установлено, что у пациентов с уровнем ТГ ⩾1,69 ммоль/л, несмотря на прием статинов, RR развития основных ССО был выше 26% (95% ДИ: 1,19–1,34) относительно пациентов с уровнем ТГ <1,7 ммоль/л [108]. У пациентов с СД и уровнем ТГ 2,26–5,64 ммоль/л частота развития ССО оставалась высокой даже при нормализации уровня ХС ЛНП: риск нефатального ИМ повышался на 30% (95% ДИ: 1,08–1,58; *p*=0,006), инсульта — на 23% (95% ДИ: 1,01–1,49;

p=0,037) и коронарной реваскуляризации — на 21% (95% ДИ: 1,02–1,43; *p*=0,027).

Достаточное количество исследований (большинство это *post hoc* анализы) демонстрируют взаимосвязь между уровнем ТГ и риском развития АССЗ/ССО у пациентов на гиполипидемической терапии [109–112]. В то же время снижение концентрации ТГ в плазме после лекарственной коррекции уровня ХС ЛНП ведет к дополнительному уменьшению риска ССО.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) наблюдались пациенты с ОКС (*n*=4162), которые получали статины. У пациентов с низким (<1,7 ммоль/л) уровнем ТГ при сравнении с группой пациентов с ГТГ (ТГ ⩾1,7 ммоль/л) риск развития повторных случаев ИБС снижался на 27% (95% ДИ: 0,62–0,87; *p* <0,001) в однофакторном анализе и на 20% (0,66–0,97; *p*=0,025) в скорректированном анализе [112]. Снижение концентрации ТГ на каждые 0,11 ммоль/л (10 мг/дл) приводило к уменьшению показателей смертности, заболеваемости ИМ или повторным ОКС на 1,6% (*p* <0,001) или на 1,4% (*p* <0,01) после поправки на ХС ЛНП или ХС не-ЛВП. Значимое снижение риска развития ССО на 41% (95% ДИ: 0,41–0,83; *p*=0,002) наблюдалось при достижении оптимального уровня трех параметров: ТГ (<1,7 ммоль/л), ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) и вчСРБ (<2,0 мг/л).

Результаты исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) и TNT (Treating to New Targets) продемонстрировали сохранение высокого риска развития ССО при наличии ГТГ (после поправки на ХС ЛВП и величины отношения апоВ/апоАI) у пациентов с ИБС, получавших статины [113]. Влияние ГТГ на краткосрочный и долгосрочный прогнозы пациентов, перенесших ОКС и получавших гиполипидемическую терапию, оценивалось в исследованиях MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering, *n*=1501; наблюдение 16 нед.) и dal-OUTCOMES (A Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients With Recent Acute Coronary Syndrome, *n*=15817; наблюдение 31 мес.), соответственно [110]. В исследовании MIRACL при переходе от уровня ТГ от ⩽1,5 ммоль/л к уровню ТГ >2,2 ммоль/л RR развития ССО увеличивался на 50% (95% ДИ: 1,05–2,15; *p*=0,03) в течение 16 нед. наблюдения. В исследовании dal-OUTCOMES при переходе от значения ТГ ⩽0,9 ммоль/л к уровню ТГ >2,0 ммоль/л (175 мг/дл) RR развития ССО повышался на 61% (95% ДИ: 1,34-1,94; *p* <0,001) в течение 31 мес. наблюдения. В обоих исследования связь ГТГ с риском ССО не зависела от концентрации ХС ЛНП.

Статины способны ускорять выведение ремнантов ЛОНП и ЛНП из кровотока и, следовательно, снижать частоту развития ССО при ГТГ, но, по-видимому, этого недостаточно. Для снижения остаточного ССР необходимо воздействовать на концентрацию ТГ и снижать ее до рекомендуемого целевого значения. Это важно, поскольку уровень ТГ независимо предсказывает краткосрочный и долгосрочный риски развития АССЗ у пациентов как в первичной, так и во вторичной профилактике, в т.ч. у принимающих гиполипидемические препараты. Следовательно, повышенная концентрация ТГ в плазме крови представляет собой потенциальную цель для лечения.

Ключевые положения

- Результаты эпидемиологических и генетических исследований подтверждают причинно-следственную связь между риском развития АССЗ и уровнями ТГ, ТГ-богатых ЛП и их ремнантов.
- Как расчетный, так и непосредственно определенный в плазме крови уровень ХС ремнантов является предиктором развития ССО (ИМ, инсульта), сердечно-сосудистой смертности и смерти от некоронарогенных причин. У пациентов с доказанной ИБС в плазме крови чаще определяется высокий уровень ХС ремнантов.
- У пациентов, принимавших статины и/или другие гиполипидемические препараты, остаточный риск развития ССО может оставаться повышенным. Целенаправленное снижение повышенного уровня ТГ (ТГ-богатых ЛП и их ремнантов) в плазме крови является эффективным для достижения более низкого ССР.

Маршрутизация пациентов с гипертриглицеридемией

С целью нивелирования повышенного остаточного ССР пациента важно определить терапевтические подходы для снижения концентрации ТГ в плазме крови. Чтобы ускорить получение позитивного результата предлагается придерживаться определенной схемы обследования и маршрутизации пациента с ГТГ (рис. 2). Исходно проводится обследование пациента разными специалистами для выявления состояний, которые могут быть связаны с ГТГ: АССЗ, метаболического синдрома, ожирения, СД 2 типа, острого/хронического панкреатита в анамнезе, ХБП, неалкогольной жировой болезни печени и др. У пациентов исключаются вторичные причины ГТГ, включая оценку сопутствующей терапии, способной повышать уровень ТГ в плазме крови. При осмотре пациента обращается внимание на наличие ксантом, ксантелазм, твердого ретинального экссудата и других признаков ГТГ при осмотре глазного дна, гепатоспленомегалию. Осматриваются ладони рук для обнаружения ладонных полосок; локти, колени и ягодицы для выявления эруптивных ксантом; тыльные стороны ладоней и ступней, претибиальные бугорки и ахилловы сухожилия.

Необходимо подтвердить наличие ГТГ при взятии образцов крови натощак (после ночи и более чем 10-часового голодания). Для диагностики I, III и V типов ГЛП полезно исследовать плазму или сыворотку крови, оставленную на 24 ч при 4 °С в холодильнике (появление сливообразного слоя наблюдается при I типе ГЛП), провести электрофорез ЛП (при выполнении этого метода в лаборатории для исключения ГЛП III типа) и фенотипирование апоЕ.

Рис. 2. Поэтапное обследование и маршрутизация пациента с гипертриглицеридемией: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ГТГ — гипертриглицеридемия, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.
Fig. 2. Step-by-step examination and routing of a patient with hypertriglyceridemia: ЛНП — low-density lipoproteins, ГТГ — hypertriglyceridemia, ТГ — triglycerides, ХС — cholesterol.

Пациентов с уровнем ТГ >10,0 ммоль/л или с уровнем ТГ от 5 до 10 ммоль/л при рецидивирующем остром панкреатите или беременных женщин рекомендуется направлять в липидный центр для проведения генетического анализа и терапевтического афереза. Недостижение результатов коррекции повышенного (до 5,0 ммоль/л) уровня ТГ предложенными методами также является основанием для направления пациента в липидный центр. При этом важно сохранить взаимодействие между лечащим врачом, направившим пациента в липидный центр, и врачом липидного центра.

Методы снижения уровня триглицеридов в целях профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Изменение образа жизни (коррекция питания, отказ от курения, регулярная физическая активность, ограниченное потребление алкоголя и поддержание здорового веса) — это важнейший компонент снижения риска ССЗ при ГТГ, в т.ч. совместно с применением гиполипидемических препаратов. Модификация образа жизни должна быть максимально персонализирована и направлена на основные триггеры, которые вносят наибольший вклад в ГТГ.

Первый шаг в ведении пациентов с ГТГ — это предоставление консультации по образу жизни, основанной на фактических данных. Например, у пациентов с СД следует обратить внимание на контроль гликемии, поскольку это может положительно влиять на поддержание концентрации ТГ в норме. Для пациентов с избыточной массой тела или ожирением редукция веса считается наиболее эффективным изменением образа жизни с целью снижения уровня ТГ. Уменьшение массы тела на 1 кг сопровождается снижением уровня ТГ в среднем на 2% [114]. Снижение массы тела на 5-10% приводит к снижению концентрации ТГ в плазме крови на 20% (у некоторых пациентов до 50-70%) [14].

Оптимизация рациона питания в сочетании с регулярной аэробной физической активностью может привести к снижению уровня ТГ на 20–50%. Регулярные аэробные тренировки умеренной интенсивности способны снижать уровень ТГ натощак в плазме крови до 11%, а постпрандиальный уровень ТГ — от 21 до 27% [115-117]. В исследовании Аронова Д. М. и др. показана возможность длительной (до ≥40 мин) динамической физической нагрузки умеренной интенсивности увеличивать клиренс ТГ-богатых ЛП частиц у здоровых лиц на 84,5% и больных ИБС на 48,1% [117].

Для пациентов с ГТГ (уровнем ТГ натощак ≥1,7 и <5,0 ммоль/л) высокого и очень высокого ССР в первичной и вторичной профилактике выбор первоначальной гиполипидемической терапии основывается на необходимости достижения целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с величиной ССР.

При тяжёлой ГТГ (уровень ТГ ≥5,0 ммоль/л и особенно при ТГ >10 ммоль/л) следует проводить терапию, направленную на снижение избытка как ХМ, так и ЛОНП. Для таких пациентов требуется разработать индивидуальную программу, включающую более строгие ограничения в питании (совместное ведение пациента с диетологом) и изменения образа жизни с назначением лекарственных средств.

Пациентам с уровнем ТГ >10 ммоль/л рекомендуется очень строгий подход и значительные ограничения в питании. Известно, например, что диеты с высоким содержанием сахара или насыщенных жиров увеличивают синтез апоCIII (подавляющего активность периферической ЛПЛ) [31]. Если насыщенные ЖК стимулируют экспрессию апоCIII, то полиненасыщенные ЖК (ПНЖК), напротив, ее подавляют. Также у пациентов с семейной хиломикронемии (ГЛП I типа) ограничена эффективность лекарственной терапии в снижении экстремального уровня ТГ в плазме крови.

Итак, большинству пациентов следует стремиться к целевому уровню ТГ <1,7 ммоль/л, пациентам с тяжелой ГТГ к достижению уровня ТГ <5,6 ммоль/л (как более реалистичного). Стратегия ведения пациентов с ГТГ представлена на рис. 3.

Питание при гипертриглицеридемии

Для пациентов с уровнем ТГ от 5,0 до 10,0 ммоль/л доля общего жира в рационе должна составлять 20–25% от суточной калорийности, а для пациентов с уровнем ТГ ⩾10 ммоль/л — 10–15% [14]. Рекомендуется равномерное распределение потребления жира между приемами пищи с целью избегания резкого подъема ТГ [13, 118]. Необходимо, чтобы 2-4% от калорийности рациона приходилось на долю α-линоленовой и линолевой кислот, для обеспечения суточной потребности организма в незаменимых ЖК [14, 118]. Пищевые источники α-линоленовой кислоты — это семена чиа и льна, льняное масло, грецкие орехи, масло грецкого ореха, соевые бобы, тофу, а источники линолевой кислоты — цельные злаки [119]. Пациентам с панкреатитом в анамнезе рекомендуется более строгое ограничение жиров в рационе — <5% от общей калорийности [14].

Снижение уровня ТГ в плазме крови было наибольшим при диете с максимальным ограничением доли углеводов (<30–40% от суточной калорийности рациона) в сочетании с потерей массы тела [120]. Сравнительный анализ влияния низкоуглеводной диеты и низкожирового рациона в краткосрочном периоде (8-нед.) продемонстрировал снижение уровня ТГ на 18% только при низкоуглеводном типе питания (<20% от суточной калорийности рациона) [121]. Снижение концентрации ТГ в плазме крови наблюдается на диете с более высокой долей общего белка (>25–30% от суточной калорийности), чем на рационе с долей белка 15-18% (одновременно это сочетается с потерей массы тела) [122].

Пациентам с уровнем ТГ 5,6–10,0 ммоль/л рекомендуется потреблять <5% калорий в виде добавленного сахара, а пациентам с уровнем ТГ >10,0 ммоль/л следует отказаться от потребления добавленного сахара. Необходимо ограничить потребление фруктозы, главным источником которой является сахароза — дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу [123].

Высокое потребление фруктов (по сравнению с низким) лицами с ГТГ может приводить к снижению уровня ТГ до 21% (данные метаанализа) [124]. Предполагается,

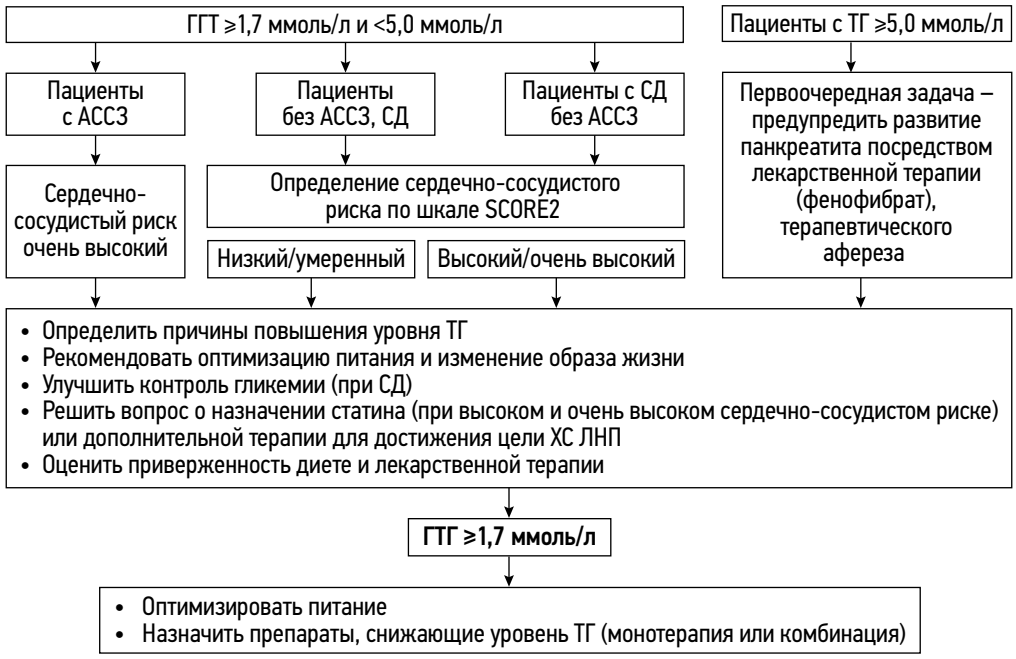


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с гипертриглицеридемией (согласованная позиция экспертов): АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГТГ — гипертриглицеридемия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.
Fig. 3. The algorithm for managing patients with hypertriglyceridemia (the agreed position of experts): АССЗ — atherosclerotic cardiovascular diseases, ГТГ — hypertriglyceridemia, ЛНП — low-density lipoproteins, СД — diabetes mellitus, ТГ — triglycerides, ХС — cholesterol.

что увеличение потребления фруктов сопровождается и более высоким потреблением пищевых волокон, которые и обеспечивают сдерживающий эффект повышения ТГ. Употребление большого количества пищевых волокон снижает содержание ТГ в плазме крови. При этом пациентам с ГТГ рекомендуется потребление цельных несладких фруктов с высоким содержанием пищевых волокон (ягоды, яблоки) без добавленного сахара и отказ от потребления фруктовых соков. Для эффективного контроля ТГ, других липидов и ЛП плазмы крови рекомендуется потреблять от 25 до 40 г общего количества пищевых волокон, из них от 5 до 15 г растворимых волокон.

Потребление рыбы и морепродуктов рекомендуется не менее 2 раз в нед., в количестве не менее 280 г, что обеспечит поступление в организм примерно 450 мг эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК; 20:5n^{-3}) + докозагексаеновой кислоты (ДГК; 22:6n^{-3}) в день. При этом лучше потреблять рыбу и морепродукты с минимальным содержанием контаминантов (ртути и диоксинов): треску, тилапию, креветки, сома, камбалу, пикшу, терпуга, сардины, лосось, скумбрию, сельдь[2]. Результаты системных обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) убедительно демонстрируют липид-модифицирующий эффект потребления омега-3 ПНЖК со значительным снижением уровня ТГ у лиц с ГТГ (-0,39; 95% ДИ: от -0,59 до -0,18; I^2=17,2%) [125–127].

При хиломикронемии, в случае необходимости достижения требуемой энергоценности рациона и макронутриентного баланса, возможно применение специализированного продукта — масла среднецепочечных ТГ, который получается из кокосового и пальядрового масел путем гидролиза и последующего фракционирования. Вводить в рацион данный продукт следует постепенно, начиная с малых доз. Продукт содержит только ЖК средней цепи (каприновую и каприловую кислоты) в отличие от сырьевых продуктов кокосового и пальмоядрового масел, которые в своем составе одновременно имеют и длинноцепочечные ЖК [118].

Лицам с ГТГ следует ограничить потребление алкоголя до полного отказа. Коррекция рациона питания у лиц с ГТГ должна быть максимально индивидуализирована и учитывать исходный уровень ТГ. Предпочтение следует отдавать дифференцированному подходу к коррекции привычек питания у лиц с ГТГ. Суммированные рекомендации по модификации рациона у лиц с ГТГ представлены в Приложении 1.

Лекарственная терапия гипертриглицеридемии

Лекарственная терапия у пациентов высокого и очень высокого ССР с уровнем ТГ ⩾1,7 ммоль/л и <5,0 ммоль/л начинается с оценки концентрации в крови ХС ЛНП и его соответствия целевому значению [1]. Для контроля уровня ХС ЛНП первоначально назначают статины в максимально переносимой дозе, а при недостижении цели переходят к комбинированной терапии посредством присоединения нестатиновых ХС-снижающих препаратов (эзетимиба, ингибиторов PCSK9).

Снижение уровня ТГ в плазме крови можно ожидать на любой дозе статина, однако каждое удвоение дозы статина дополнительно снижает уровень ТГ только от 2 до 4% [128]. Высокоинтенсивная терапия статинами может приводить к снижению уровня ТГ до 30% (табл. 3). Снижение уровня ТГ на фоне приема статинов происходит за счет уменьшения синтеза ЛОНП и стимуляции активности ЛНП-рецепторов на поверхности клеток, которые наряду с ХС ЛНП могут захватывать частицы, богатые ТГ. Более заметный гипотриглицеридемический эффект статинов проявляется при исходно повышенной концентрации ТГ в плазме крови.

Назначение препаратов (фибратов — производных фиброевой кислоты и этиловых эфиров омега-3 ПНЖК), целенаправленно снижающих уровень ТГ, рассматривают при повышении концентрации ТГ в плазме крови >2,3 ммоль/л. Выполненные клинические исследования подтверждают эффективность лекарственной терапии у пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л [129]. При изолированном повышении уровня ТГ в диапазоне от 1,7 до 2,3 ммоль/л исходно требуется немедикаментозная коррекция, но возможно рассмотреть и назначение фенофибрата или омега-3 ПНЖК (рис. 4).

Пациентам высокого и очень высокого риска, принимающим статины (или другие ХС-снижающие препараты) и достигающим уровень ТГ в пределах 1,7–2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза/сут. [1]. Пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на терапии статином следует добавить фенофибрат (предпочтительно в одной таблетке, например, зарегистрированную комбинацию розувастатина с фенофибратом) или препарат омега-3 ПНЖК в дозе 2 г 2 раза/сут. Пациентам с уровнем ТГ >5,0 ммоль/л рекомендовано назначить фенофибрат и препарат омега-3 ПНЖК в дозе 2 г 2 раза/сут. При экстремальной ГТГ можно рекомендовать применение методов терапевтического афереза.

Фибраты

Многофакторность действия фибратов (в основном исследования проведены с фенофибратом) на ключевые компоненты системы обмена ЛП объясняется тем, что они являются агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPARα), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце,

[2] United States Environmental Protection Agency. Guidelines for eating fish that contain mercury. Available at: https://www.epa.gov/mercury/guidelineseating-fish-contain-mercury. Accessed December, 2024; Institute of Medicine. Seafood choices: balancing benefits and risks. Available at: https://www.nap.edu/catalog/11762/seafood-choices-balancing-benefits-andrisks.Accessed December, 2024. doi:10.17226/11762

Таблица 3. Липидные эффекты гиполипидемических препаратов [адаптировано из 1]
Table 3. Lipid effects of lipid-lowering drugs [adapted from 1]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Симвастатин (20–40 мг) Аторвастатин (10–80 мг) Розувастатин (5–40 мг) Питавастатин (1–4 мг)	ХС ЛНП ↓ 20–60% ХС ЛВП ↑ 5–15% **ТГ ↓ 7–30%** ХС не-ЛВП ↓ 15–50%
C10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб (10 мг)	ХС ЛНП ↓ 15–22% ХС ЛВП ↑ 1–2% **ТГ ↓ 5–10%** ХС не-ЛВП ↓ 14–19%
	Эволокумаб (140 мг, подкожно, раз в 2 нед./420 мг, подкожно, 1 раз в мес.) Алирокумаб (75 мг, подкожно, раз в 2 нед.; 150 мг раз в 2 нед./300 мг раз в мес.)	ХС ЛНП ↓ 50–70% ХС ЛВП ↑ 4–7% **ТГ ↓ 6–19%** ХС не-ЛВП ↓ 20–50%
C10AB Фибраты	Фенофибрат (145 мг в сут.)	ХС ЛНП ↓ 10–15% ХС ЛВП ↑ 10–20% **ТГ ↓ 20–50%** ХС не–ЛВП ↓ 5–19%
C10AX Другие гиполипидемические средства	Омега–3 кислоты этиловых эфиров (2–4 г в сут.)	ХС ЛНП ↓ 6% – ↑ 25% ХС ЛВП ↓ 5% – ↑ 7% **ТГ ↓ 20–45%** ХС не-ЛВП ↓ 5–14%

Примечание. ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

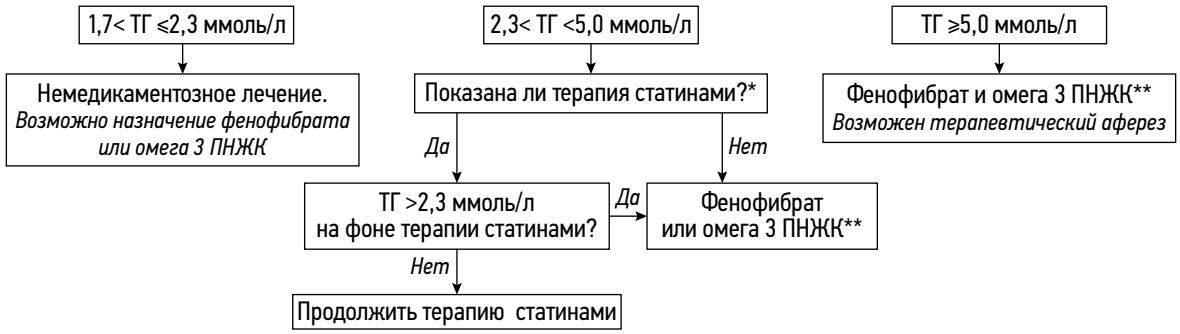


Рис. 4. Терапия гипертриглицеридемии [адаптировано из 1]. * — с учётом клинического фенотипа пациента, ** — омега 3 пнжк — омега 3 полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2–4 г/сут. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ТГ — триглицериды.
Fig. 4. Hypertriglyceridemia therapy [adapted from 1]. * — taking into account the clinical phenotype of the patient, ** — omega 3 pufa — omega 3 polyunsaturated fatty acid ethyl esters 90 at a dose of 2–4 per day. ПНЖК — polyunsaturated fatty acids, ТГ — triglycerides.

почках, макрофагах и тромбоцитах [130, 131]. Основная роль PPARα-рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и ЛП, воспаления, функции эндотелия.

Фенофибрат после соединения с молекулой PPARα активирует её, образует активный комплекс (гетеродимер) с ретиноидным Х рецептором (RXR), действующий на экспрессию белков, регулирующих процессы обмена ЛП. При этом повышается экспрессия гена фермента ЛПЛ и генов ферментов, вовлеченных в β-окисление ЖК, снижается экспрессия гена апоCIII — ингибитора ЛПЛ и активируются гены основных белков ЛВП — апоAI и апоAII [130, 131]. Противоатерогенные эффекты фенофибрата проявляются в снижении синтеза ТГ из ЖК, сборки и секреции ЛОНП, активации их липолиза при участии ЛПЛ. Этому также способствует снижение синтеза апоCIII — основного ингибитора ЛПЛ. Наряду с этим увеличивается синтез апоAI и апоAII — антиатерогенных белков ЛВП.

Под действием фенофибрата (микронизированная форма) уровень ХС ЛНП в плазме крови снижается умеренно (до 25%), тогда как содержание ТГ уменьшается значимо (до 50%) и концентрация ХС ЛВП увеличивается заметно (до 20%) [132–134]. Фенофибрат, повышая активность ЛПЛ и, следовательно, ускоряя катаболизм ТГ-богатых ЛП, обеспечивает сдвиг в размере и плотности ЛНП: от малых плотных наиболее атерогенных частиц ЛНП к субфракциям с более крупными частицами, имеющим хорошее сродство к ЛНП-рецепторам (количество таких частиц снижается до 51%). Этот эффект, направленный

на коррекцию субфракционного спектра ЛНП, является специфической особенностью антиатерогенного действия фенофибрата и может рассматриваться как дополнительный механизм снижения риска ССЗ.

В Российском исследовании TRISTAN (152 клинических центра из 35 регионов) оценивалась гиполипидемическая эффективность и безопасность фенофибрата в дозе 145 мг у пациентов с метаболическим синдромом и ГТГ: 988 пациентов (46,4% женщины) с ИБС — 31,1%, ИМ в анамнезе — 10%, СД 2 типа — 26,8% [135]. Через 5–7 мес. после включения уровни ХС ЛНП в плазме крови снижались на 24,7%, ТГ — на 50,1%, ХС не-ЛВП — на 33,7%, а ХС ЛВП повышался на 23%. На протяжении всего исследования сохранялась высокая приверженность (97,8%) терапии фенофибратом.

В исследованиях показана способность фенофибрата подавлять воспалительный компонент атеросклеротического процесса, а именно снижать уровни вчСРБ (до 34%, а в исследовании TRISTAN до 39%), интерлейкина-6 (до 27%) и интерлейкина-1β (до 35%), фактора некроза опухоли-α (до 32%). Доказано, что фенофибрат уменьшает активность факторов, вовлеченных в процесс тромбообразования: фибриногена (до 21%), фактора коагуляции VII (до 19%) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (до 26%). К положительным действиям фенофибрата следует отнести уменьшение в плазме крови концентрации мочевой кислоты (до 25%).

Позитивные липидные и плейотропные действия микронизированного фенофибрата реализуются в клинических эффектах. Одно из первых исследований этой категории — исследование DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), по результатам которого было доказано положительное влияние терапии фенофибратом на размер атеросклеротической бляшки [136]. Результаты РКИ FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) оказались еще более значимыми [137, 139].

Первым крупнейшим РКИ по оценке клинической эффективности микронизированного фенофибрата у пациентов (*n*=9795) с СД 2 типа было исследование FIELD (наблюдение в среднем 5 лет) [137, 139]. Достоверное снижение первичной конечной точки (нефатального ИМ и смерти от ИБС) на 27% (*p*=0,005) произошло только в группе пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л и низким ХС ЛВП. В общей группе пациентов, получавших фенофибрат, при сравнении с группой плацебо наблюдалось снижение ОР развития нефатального ИМ на 24% (*p*=0,01), всех ССО на 11% (*p*=0,035), стенокардии на 18% (*p*=0,04) и коронарной реваскуляризаций на 21% (*p*=0,035). Следует отметить, что исследуемым пациентам разрешалось применять статины, и к концу исследования наблюдалась диспропорция в количестве пациентов, которые их получили (17% в группе плацебо и 8% в группе фенофибрата; *p* <0,0001), что могло повлиять на частоту исходов в основной и контрольной группах.

Исследование NHIS-HEALS, выполненное в реальной клинической практике на когорте Корейской национальной службы медицинского страхования (10114 пациентов с СД 2 типа, наблюдение 3 года), продемонстрировало на терапии фенофибратом (против группы контроля) снижение ОР первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, развития первого ИМ, инсульта или потребности в чрескожном коронарном вмешательстве) на 24% (*p*=0,01), инсульта на 38% (*p*=0,0015), сердечно-сосудистой смертности на 41% (*p*=0,0446) и смерти от всех причин на 56% [140].

В РКИ ACCORD у пациентов (*n*=5518) с СД 2 типа оценивалась эффективность одного из вариантов комбинированной терапии статина с фенофибратом (наблюдение 4,7 лет) в сравнении с монотерапией статином [138]. Добавление к терапии фенофибрата ассоциировалось со снижением частоты ССО (сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ или инсульта) на 31% (*p*=0,032) в группе пациентов с атерогенной дислипидемией (уровнем ТГ >2,3 ммоль/л и низким ХС ЛВП <0,9 ммоль/л). При этом комбинированная терапия фенофибратом со статином (симвастатином) хорошо переносилась пациентами.

В когортном исследовании ECLIPSE-REAL (10705 пациентов с метаболическим синдромом; наблюдение 12 лет) 2156 участников получали комбинированное лечение (статин плюс фенофибрат) и 8549 участников — только статины [141]. Риск основных ССО был ниже на 26% (95% ДИ: 0,58–0,93; *p*=0,01) на комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами. Значимость полученного результата сохранялась и при анализе в процессе лечения (RR 0,63; 95% ДИ: 0,44–0,92; *p*=0,02).

Неудачи исследования PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular OutcoMes by Reducing Triglycerides IN patiENts With diabeTes) с применением пемафибрата нельзя перекладывать на фенофибрат, поскольку эти лекарства по-разному модифицируют уровни липидов и ЛП плазмы крови: фенофибрат снижает уровни ХС ЛНП и апоВ, а пемафибрат, напротив, повышает их [142].

Показана способность фенофибратом предотвращать прогрессирование ретинопатии (исследования FIELD, ACCORD-EYE, Eclipse-Real DR), нефропатии — риск развития альбуминурии (исследования DAIS, FIELD, ACCORD Lipid), снижать частоту развития ампутации нижних конечностей (исследования FIELD, FENO-PREVENT) и нейропатии (исследование FIELD) [140, 143-146]. Такая уникальная способность фенофибрата уменьшать вероятность развития микрососудистых осложнений у пациентов с СД и ГТГ послужила поводом для применения этого препарата в профилактических целях.

Комбинация фенофибрата со статином. Ввиду доказанной целесообразности использования комбинированной терапии особого внимания заслуживают данные по безопасности совместного применения статинов и фенофибрата. Фенофибрат — единственный препарат данной группы, который можно комбинировать со статинами. Фенофибрат, в отличие от статинов, метаболизируется под действием

уридинглюкуронилтрансферазы (UGT) без участия цитохромов, и пути их метаболизма не пересекаются [147]. Соответственно, совместное использование фенофибрата с различными статинами не повышает их плазменной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (Cmax и AUC). Значит, имеется низкая вероятность развития мышечных симптомов в сравнении, например, с высокоинтенсивной терапией статинами.

В ряде РКИ была показана эффективность комбинированной терапии статина и фибрата по снижению уровней ТГ и ХС не-ЛВП. У пациентов с гиперхолестеринемией и СД 2 типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, достигавших целевых значений апоВ — белка атерогенных ТГ-богатых ЛП, ЛНП и ХС не-ЛВП [148]. В другом РКИ у пациентов с умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и ТГ комбинированная терапия статина и фенофибрата также содействовала большему снижению уровня ХС не-ЛВП, чем применение монотерапии статином [149].

Интересными оказались данные когортного исследования на выборке пациентов с метаболическим синдромом старше 30 лет из Корейской национальной когорты (n=39165), в котором сравнивались две тактики лечения: комбинированная терапия фенофибрата (доза 145 мг/сут) со статином и комбинация омега-3 ПНЖК (≤2 г/сут) со статином [150]. Клинические эффекты комбинации фенофибрата со статином были значимо лучше: RR первичной конечной точки (ИБС, ишемический инсульт, смертность от ССЗ) снижался на 21% (95% ДИ: 0,74–0,83), ИБС на 34% (0,61–0,72), ишемического инсульта на 28% (0,67–0,77) и госпитализации из-за СН на 10% (0,82–0,97). Позитивный клинический эффект (на первичную конечную точку) фенофибрата оказался сравним с эффектом омега-3 ПНЖК в группе пациентов без АССЗ и в группе пациентов, получавших омега-3 ПНЖК в дозе >2 г/сут.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Лекарственные препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, такие как ДГК и ЭПК, применяются для лечения ГТГ. Для оптимального снижения уровня ТГ в плазме крови рекомендуется использовать большие дозы (2–4 г/сут) этих препаратов.

Гиполипидемический механизм действия ЭПК связан: с подавлением синтеза ЛОНП в печени и ускорением выведения этих частиц из кровотока; усилением β-окисления свободных ЖК, что уменьшает количество субстрата, доступного для синтеза ТГ и ЛОНП [151]. ЭПК улучшает функцию эндотелия, повышая активность эндотелиальной синтазы оксида азота и снижая экспрессию факторов адгезии эндотелиальных клеток сосудов и хемокинов; стабилизирует фосфолипидный биослой мембран; ингибирует агрегацию тромбоцитов; проявляет противовоспалительное и антиоксидантное действия [152]. ДГК содействует снижению уровня апоСIII, что улучшает катаболизм ТГ-богатых ЛП и снижает уровень ТГ. ДГК увеличивают текучесть клеточных мембран, оказывают умеренный антиоксидантный эффект [153]. Итак, ЭПК и ДГК обладают позитивными биологическими эффектами [154]. Следует отметить, что по данным исследования DEFAT при 3-летнем наблюдении более заметное снижение уровня ТГ в плазме крови наблюдалось на фоне приема комбинации ЭПК+ДГК, чем на монопрепарате ЭПК [155].

Метаанализ, включавший 90 РКИ и 72598 пациентов, продемонстрировал практически линейное дозозависимое влияние омега-3 ПНЖК (ДГК, ЭПК или обеих) на уровни ТГ и ХС не-ЛВП в плазме крови, а также подтвердил целесообразность применения подобных препаратов в дозе >2 г/сут. [156]. Омега-3 ПНЖК снижают уровень ТГ в среднем от 25% при их исходном значении <2 ммоль/л до 34% при их значении ≥2 ммоль/л (метаанализ 36 плацебо-контролируемых перекрестных РКИ). При выраженной ГТГ омега-3 ПНЖК могут назначаться в комбинации со статинами и/или фенофибратом.

Результаты клинических исследований с применением омега-3 ПНЖК различаются между собой. Это связано с разными причинами: различным дизайном исследования; характеристикой исследуемой популяции (включая уровень ТГ в плазме крови, величину ССР пациента, применение статинов и/или другой терапии и т.д.); отсутствием иногда убедительного нивелирования межгрупповых различий; широкой гетерогенностью состава омега-3 ПНЖК (разное соотношение ЭПК и ДГК, разные формы содержания омега-3 ПНЖК: этиловые эфиры и карбоновые кислоты) и используемыми дозировками [153]. В клинических исследованиях продемонстрирована зависимость клинического эффекта омега-3 ПНЖК от их дозы [150].

В исследовании EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy) у 80 пациентов с высоким ССР и ГТГ, получавших статины, назначение ЭПК (эйкозапента этила) приводило к значимому уменьшению объема бляшек по данным компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий через 18 мес. лечения в сравнении с плацебо [157].

Метаанализ всех РКИ (n=135267), изучавших влияние омега-3 ПНЖК на клинические исходы (40 РКИ; исследования STRENGTH (Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridaemia) и OMEMI (Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction) были исключены), показал, что повышение дозы омега-3 ПНЖК на 1 г/сут. снижает риск развития ССО на 5,8% (p <0,01) [158].

В японское исследование JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) было включено 18645 пациентов с концентрацией общего ХС >6,5 ммоль/л и средним уровнем ТГ 1,73 ммоль/л (наблюдение 4,6 лет). В нем сравнивали клинические эффекты от применения ЭПК (в виде этилового эфира) в дозе 1,8 г/сут. в сочетании с низкоинтенсивной терапией статинами и назначение только низкоинтенсивной терапии статинов [159]. У пациентов, получавших

омега-3 ПНЖК в сочетании со статинами, наблюдалось снижение частоты коронарных событий на 19% (p=0,011) по сравнению с теми, кто получал только статины; у пациентов с ранее установленными АССЗ риск ССО снижался также на 19% (p=0,048).

Наиболее важные клинические данные были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial). В исследование было включено 8179 пациентов с доказанными ССЗ или СД с наличием не менее одного дополнительного фактора риска и уровнем ТГ в плазме крови 1,52–5,63 ммоль/л [160]. Изучалось влияние 4 г эйкозапента этила, высокоочищенного препарата ЭПК, или плацебо (минеральное масло) на риск развития ССО (наблюдение 4,9 лет). У пациентов, получавших эйкозапент этил, показано снижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта, реваскуляризации, нестабильной стенокардии) на 25% (95% ДИ: 0,68–0,93; p <0,001). Подробный иерархический анализ показал существенное и статистически значимое снижение случаев фатального или нефатального ИМ — на 31%, сердечно-сосудистой смерти — на 20%, фатального или нефатального инсульта — на 28% [161].

Результаты подтвердили, что у пациентов с ГТГ для снижения ССР целесообразно применять препараты омега-3 ПНЖК, содержащие в своем составе этиловые эфиры ПНЖК, а не омега-3 карбоновые кислоты (как в исследовании STRENGTH), длительно и в достаточно высоких дозах [153, 162].

Данные метаанализа, включавшего 12 РКИ и 81364 пациентов с хронической СН или с ССЗ, свидетельствуют о том, что применение омега-3 ПНЖК снижает на 9% (p=0,02) число повторных госпитализаций в связи с хронической СН [163].

На хорошую переносимость и безопасность терапии препаратами омега-3 ПНЖК указывает большой опыт их длительного применения в реальной клинической практике и результаты выполненных многочисленных РКИ. Сообщается о возможном увеличении случаев фибрилляции предсердий и кровотечений при назначении омега-3 ПНЖК. В основном это относится к высокой дозе ЭПК (эйкозапенту этилу). В РКИ REDUCE-IT частота развития фибрилляции предсердий на фоне приема эйкозапента этила составляла 5,3% *vs* 3,9% на плацебо (p=0,003), а частота кровотечений 2,7% *vs* 2,1% (p=0,06), соответственно (при отсутствии фатальных кровотечений). Однако эти риски не перевешивают клинические преимущества от назначения омега-3 ПНЖК пациентам. Все случаи кровотечений были незначительными (например, кровоподтеки на коже или синяки без повышения риска фатальных, внутричерепных, желудочно-кишечных или мочеполовых кровотечений), а фибрилляция предсердий чаще развивалась у пациентов, имеющих подобные нарушения ритма сердца в анамнезе [160].

Следует отметить, что частота развития фибрилляции предсердий на фоне применения препарата ЭПК+ДГК ниже по сравнению с препаратом ЭПК (эйкозапентом этилом). Так, по результатам наблюдательного исследования совокупная частота развития фибрилляции предсердий за два года наблюдения составила 5,32% при приеме ЭПК и 3,99% при приеме комбинации ДГК+ЭПК (RR 1,242; 95% ДИ: 1,061–1,455; p=0,0032) [164].

Итак, имеются доказательства положительного влияния омега-3 ПНЖК на снижение частоты ССО при низком риске появления нежелательных эффектов. Принимая лекарственный препарат омега-3 ПНЖК желательно контролировать не только уровень ТГ, но и содержание в плазме крови ХС ЛНП. У некоторых пациентов ХС ЛНП может несколько повышаться, но без активного формирования атерогенных мелких плотных частиц ЛНП.

Для получения хорошего эффекта в реальной клинической практике важно применять рецептурные омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры омега-3 ПНЖК), представляющие собой высококонцентрированные очищенные препараты. Продукты из рыбьего жира, отпускаемые без рецепта, классифицируются как пищевые добавки и не заменяют лекарственный препарат [14]. В составе добавок могут содержаться примеси, в т.ч. насыщенные жиры и окисленные липиды, загрязняющие вещества или другие ингредиенты, вредные для организма человека. Добавки с рыбьим жиром переносятся хуже, чем одобренные к применению лекарственные препараты омега-3 ПНЖК (в России – это лекарственный препарат Омакор). Нет доказательств того, что безрецептурные препараты с рыбьим жиром или пищевые добавки улучшают состояние сердечно-сосудистой системы. Они не рекомендуются для снижения риска АССЗ [14].

Терапевтический аферез при ГТГ

Аферез ЛП резко снижает (на 50-80%) уровень ТГ в плазме крови и, таким образом, теоретически устраняет причинный фактор панкреатита, вызванного ГТГ [165, 166]. Однако уровни ТГ могут быстро восстанавливаться после плазмафереза, если первопричина ГТГ не устранена должным образом.

Наиболее эффективными методами терапевтического афереза, удаляющими ТГ из плазмы крови, являются: непрерывный плазмаферез со снижением концентрации ТГ до 48%, каскадная плазмофильтрация — до 54%, иммуносорбция ЛНП и Лп(а) (поликлональные антитела) — до 56%, гепарин ЛНП/фибриноген преципитация (HELP) — до 63%, декстран-сульфат плазмосорбции (одноразовый сорбент) — до 68% [167, 168].

Применение процедур реофереза за предельно короткое время приводит к выраженному улучшению реологии и микроциркуляции крови, а также функции эндотелия сосудов. Особенно это важно для беременных женщин с ГТГ, поскольку большинство липиднижающих препаратов им противопоказано. После процедур терапевтического афереза значимо повышается чувствительность к лекарственным препаратам.

Ключевые положения

- Изменение образа жизни – важная составляющая немедикаментозного лечения ГТГ. У лиц с ГТГ коррекцию привычек питания следует персонализировать с учетом исходного уровня ТГ в плазме крови.
- Разработка лекарственных средств, нацеленных на уменьшение уровней ТГ, ТГ-богатых ЛП/ремнантов в плазме крови и одновременное снижение риска развития АССЗ и ССО, – непростая задача. Это связано со сложностью регуляции процессов метаболизма (продукции, липолиза, выведения) ТГ-богатых ЛП и их ремнантов, определяющих уровень ТГ в плазме крови.
- Для лечения ГТГ рекомендуется применять фибраты (фенофибрат) и омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры омега-3 ПНЖК – лекарственный препарат Омакор). Эти лекарства можно комбинироваться между собой, а также назначать вместе со статинами или другими гиполипидемическими препаратами (при показаниях).
- Терапия фенофибратом и препаратами омега-3 ПНЖК, направленная на снижение ССР, ассоциированного с ТГ-богатыми ЛП и их ремнантами, должна быть длительной, как любым гиполипидемическим препаратом.
- При экстремально выраженной ГТГ целесообразно применять методы терапевтического афереза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным ССР требуется регулярно измерять уровень ТГ натощак. Необходимо выяснить возможные причины ГТГ. Всем пациентам с историей острого панкреатита следует определять уровень ТГ в образцах крови, взятой натощак. Пациентам с уровнем ТГ в плазме крови >1,7 ммоль/л, особенно при наличии АССЗ, рекомендуется корректировать их содержание немедикаментозными и медикаментозными средствами. Уменьшение концентрации ТГ в плазме крови – важная составляющая снижения ССР и остаточного липидного риска после приема ХС-снижающих препаратов.

При изолированном повышении уровня ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л применять немедикаментозные методы; при высоком и очень высоком ССР рассмотреть возможность назначения гипотриглицеридемических препаратов (в виде омега-3 ПНЖК этиловых эфиров 90 в дозе 2–4 г). Пациентам с комбинированной ГЛП необходимо исходно оценить уровень ХС ЛНП, снизить его до целевого значения статинами (в виде монотерапии или комбинации ХС-снижающих препаратов); при сохранении уровня ТГ в пределах от 1,7 до 2,3 ммоль/л к ХС-снижающей терапии добавить лекарственный препарат омега-3 ПНЖК. При уровне ТГ >2,3 ммоль/л целесообразно назначить фенофибрат или омега-3 ПНЖК, несмотря на терапию, направленную на снижение концентрации ХС ЛНП. Если концентрация ТГ ⩾5,0 ммоль/л, то для предупреждения развития панкреатита в состав терапии целесообразно включать фенофибрат и омега-3 ПНЖК. Таких пациентов лучше направлять на консультацию в липидный центр для углубленного обследования и проведения терапевтического афереза.

Положительные результаты выполненных РКИ с применением лекарственных вмешательств, направленных на коррекцию ГТГ, дают основание для разработки инновационных терапевтических средств, снижающих уровни ТГ, ТГ-богатых ЛП и их ремнантов, с достижением потенциальной пользы для сердечно-сосудистой системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Рекомендации по питанию для лиц с гипертриглицеридэмией. doi: 10.17816/CS688224-4377380

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.
Источник финансирования. Отсутствует.
Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.
Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).
Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplement 1: Nutritional recommendations for people with hypertriglyceridemia. doi: 10.17816/CS688224-4377380

Authors' contribution: All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.
Funding source: No funding.
Disclosure of interests: The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.
Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).
Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.
Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.
Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 EDN: YVZOWJ
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8
5. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118:2047–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146
6. 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 cut-points — a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944–58. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152
7. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118:547–63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
8. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551
9. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *American J Cardiol*. 1992;70(19):H3–H9. doi: 10.1016/0002-9149(92)91083-g
10. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, et al. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatology*. 2016;16:469–76. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.011
11. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1834–42. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875
12. Murphy M, Shemg X, MacDonald TM. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):162–4. doi: 10.1001/2013.jamaintermed.477
13. Faghih M, Singh VK. Do elevated triglycerides truly trigger acute pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2019;64:616–8. doi: 10.1007/s10620-019-05501-0
14. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960–93. doi: 1016/j.jacc.2021.06.011
15. Stürzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? *Eur Heart J*. 2023;44:1446–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehac783
16. Remaley AT, Otvos JD. Methodological issues regarding: "A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals". *Atherosclerosis*. 2020;302:55–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.020
17. Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Christoffersen M. Triglyceride-rich remnant lipoproteins are more atherogenic than LDL per particle: is this important? *Eur Heart J*. 2023;44:4196–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehad419
18. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, et al. Identifying an optimal cutpoint for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem*. 2015;61:1156–63. doi: 10.1373/clinchem.2015.241752
19. Raja V, Aguiar C, Alsayed N, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis*. 2023;383:117312. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312
20. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471–2. doi: 10.7326/0003-4819-75-3-471
21. Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):79–87. doi: 10.1016/j.jacl.2020.11.006
22. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41:99–109. doi: 10.1093/eurheartj/ehz785
23. Cohen JD, Cziraky MJ, Cai Q, et al. 30-year trends in serum lipids among United States adults: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys II, III, and 1999-2006. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):969–75. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.030
24. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020;371:m3109. doi: 10.1136/bmj.m3109
25. Chyzhyk V, Kozmic S, Brown AS, et al. Extreme hypertriglyceridemia: genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):89–99. doi: 10.1016/j.jacl.2018.09.007
26. Gitt A.K, Drexel H, Feely J, et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221–30. doi: 10.1177/1741826711400545
27. 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(8S):3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791 EDN DGYJLA
28. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:115. doi: 10.1186/s12933-015-0268-2
29. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112–9. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.005
30. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170:626–34. doi: 10.7326/M19-0203
31. Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Front Endocrinol*. 2023;14:1322869. doi: 10.3389/fendo.2023.1322869
32. Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res*. 1988;29:1491–500.
33. Bubnova MG, Oganov RG. Impaired edible fats tolerance and its contribution to atherothrombogenesis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;1:73–8. (In Russ.)
34. Sylvers-Davie KL, Davies BSJ. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(4):E493–508. doi: 10.1152/ajpendo.00195.2021
35. Williams KJ, Chen K. Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake. Curr Opin Lipidol. 2010;21(3):218–28. doi: 10.1097/MOL.0b013e328338cabc
36. Veniant MM, Zlot CH, Walzem RL, et al. Lipoprotein clearance mechanisms in LDL receptor-deficient "Apo-B48-only" and "Apo-B100-only" mice. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1559–68. doi: 10.1172/JCI4164
37. Salinas CAA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:132–9. doi: 10.1097/MOL.0000000000000682
38. Botham K, Bravo E, Elliott J, Wheeler-Jones C. Direct interaction of dietary lipids carried in chylomicron remnants with cells of the artery wall: implications for atherosclerosis development. *Curr Pharm Des*. 2005;11(28):3681–95. doi: 10.2174/138161205774580732
39. Dalla-Riva J, Garonna E, Elliott J, et al. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Endothelial cells as targets for chylomicron remnants. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(1):31–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2010.04.001
40. Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, Carbone F. Pathophysiological relevance of macrophage subsets in atherogenesis. *Thromb Haemost*. 2017;117:7–18. doi: 10.1160/TH16-08-0593

41. Pal S, Semorine K, Watts GF, Mamo J. Identification of lipoproteins of intestinal origin in human atherosclerotic plaque. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:792–5. doi: 10.1515/CCLM.2003.120
42. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1767–74. doi: 10.1161/01.atv.14.11.1767
43. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardio-vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2525–40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.042
44. Nakano T, Nakajima K, Niimi M, et al. Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clin Chim Acta*. 2008;390:38–43. doi: 10.1016/j.cca.2007.12.012
45. Davidson MH. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol (TRL-C): the ugly stepsister of LDL-C. *Eur Heart J*. 2018;39:620–2. doi: 10.1093/eurheartj/ehx741
46. Örni K, Lehti S, Sjövall P, Kovanen PT. Triglyceride-rich lipoproteins as a source of proinflammatory lipids in the arterial wall. *Curr Med Chem*. 2018;26(9):1701–10. doi: 10.2774/09298673256661805300948l9
47. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128:1298–309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008
48. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3031–41. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.059
49. Lin A, Nerlekar N, Rajagopalan A, et al. Remnant cholesterol and coronary atherosclerotic plaque burden assessed by computed tomography coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2029;284:24–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.019
50. Bubnova MG, Aronov DM, Perova NV, Mazaev VP. Relationship between the level of lipemia after fat load and the severity of coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2004;76(6):62–7. (In Russ.)
51. Elshazly MB, Mani P, Nissen S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1091–100. doi: 10.1177/2047487319887578
52. Krauss RM, Williams PT, Brensike J, et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet*. 1987;2:62–6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92734-6
53. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;106:83–97. doi: 10.1016/0021-9150(94)90085-x
54. Phillips NR, Water D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation*. 1993;88:2762–70. doi: 10.1161/01.cir.88.6.2762
55. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
56. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014;431:131–42. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.015
57. Björnson E, Packard CJ, Adiels M, et al. Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated non-steady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *J Intern Med*. 2019;285:562–77. doi: 10.1111/joim.12877
58. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:2–14. doi: 10.1161/01.atv.11.1.2
59. Stavenow L, Kjellström T. Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12,510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):243–7. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00190-2
60. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81:7B–12B. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00031-9
61. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793
62. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619
63. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
64. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol*. 2019;85:550–9. doi: 10.1002/ana.25432
65. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019;321:364–73. doi: 10.1001/jama.2018.20045
66. Kalthoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2020;41:2288–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa172
67. Park H-B, Arsanjani R, Hong S-J, et al. Impact of hypertriglyceridaemia on cardiovascular mortality according to low-density lipoprotein cholesterol in a 15.6-million population. *Eur J Prevent Cardiol*. 2024;31:280–90. doi: 10.1093/eurjpc/zwad330
68. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213–9.
69. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*. 2004;110:2678–86. doi: 10.1161/01.CIR.0000145615.33955.83
70. Arca M, Veronesi C, D'Erasmo L, et al. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015801. doi: 10.1161/JAHA.119.015801
71. Patel RS, Pasea L, Soran H, et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):102. doi: 10.1186/s12933-022-01525-5
72. Lee H, Park J-B, Hwang I-C, et al. Association of four lipid components with mortality, myocardial infarction, and stroke in statin-naïve young adults: A nationwide cohort study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2020;27(8):870–81. doi: 10.1177/2047487319898571
73. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, et al. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):137–46. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00004
74. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(6):1114–20. doi: 10.1161/01.atv.17.6.1114
75. Kivioja R, Pietila A, Martinez-Majander N, et al. Risk factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009774. doi: 10.1161/JAHA.118.009774
76. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299–308. doi: 10.1001/jama.298.3.299
77. Freiberg JJ, Tybjærg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142–52. doi: 10.1001/jama.2008.621
78. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309–16. doi: 10.1001/jama.298.3.309
79. Varbo A, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, and heart failure risk: two cohort studies of 113 554 individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(2):464-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310269

80. Toth PP, Sephy P, Hull M, Granowitz C. Elevated Triglycerides (≥150 mg/dL) and High Triglycerides (200-499 mg/dL) Are Significant Predictors of New Heart Failure Diagnosis: A Real-World Analysis of High-Risk Statin-Treated Patients. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:533–8. doi: 10.2147/VHRM.S221289
81. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427–36. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026
82. Goliasch G, Wiesbauer F, Blessberger H, et al. Premature myocardial infarction is strongly associated with increased levels of remnant cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2015;9:801–6. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.009
83. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*. 2015;61(3):533–43. doi: 10.1373/clinchem.2014.234146
84. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62(4):593–604. doi: 10.1373/clinchem.2015.253757
85. Bittencourt MS, Santos RD, Staniak H, et al. Relation of fasting triglyceride-rich lipoprotein cholesterol to coronary artery calcium score (from the ELSA-Brasil Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1352–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.033
86. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis*. 2023;379:117141. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.010
87. Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J*. 2021;42:4324–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehab432
88. Lee SJ, Kim S-E, Go T-H, et al. Remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and incident cardiovascular disease among Koreans: a national population-based study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2023;30:1142–50. doi: 10.1093/eurjpc/zwad036
89. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *Eur Heart J*. 2022;43:3258–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehab705
90. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Association of remnant cholesterol with risk of cardiovascular disease events, stroke, and mortality: A systemic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2023;371:21–31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.012
91. Cordero A, Alvarez-Alvarez B, Escribano D, et al. Remnant cholesterol in patients admitted for acute coronary syndromes. *Eur J Prevent Cardiol*. 2023;30:340–8. doi: 10.1093/eurjpc/zwac286
92. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med*. 2011;270:65–75. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
93. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur. Heart J*. 2023;44:1432–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehac822
94. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs431
95. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112
96. Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:867–75. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.10.002
97. Björnson E, Adiels M, Taskinen M-R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J*. 2023;44:4186–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehad337
98. Do R, Stitziel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518:102–6. doi: 10.1038/nature13917
99. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Loss-of function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014;371:32–41. doi: 10.1056/NEJMoa1308027
100. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium, DiscovEHR Study Group, CARDIoGRAM Exome Consortium, and Global Lipids Genetics Consortium. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA*. 2017;317:937–46. doi: 10.1001/jama.2017.0972
101. Stitziel NO, Khera AV, Wang X, et al. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2054–63. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
102. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1123–33. doi: 10.1056/NEJMoa1510926
103. Stitziel NO, Stirrups KE, Masca NG, et al. Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators; Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1134–44. doi: 10.1056/NEJMoa1507652
104. Helkkula P, Kiiskinen T, Havulinna AS, et al. ANGPTL8 protein-truncating variant associated with lower serum triglycerides and risk of coronary disease. *PLoS Genet*. 2021;17:e1009501. doi: 10.1371/journal.pgen.1009501
105. Thomsen M, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem*. 2014;60:737–46. doi: 10.1373/clinchem.2013.219881
106. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371:22–31. doi: 10.1056/NEJMoa1307095
107. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88. doi: 10.3389/fcvm.2020.00088
108. Toth Peter P, Fazio S, Wong ND. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:279–89. doi: 10.1111/dom.13921
109. Marston NA, Giugliano RP, Im KAh, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2019;140:1308–17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
110. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2267–75. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.544
111. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000;102:1893–900. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1893
112. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724–30. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038
113. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):459–63. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.008
114. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res*. 2001;9(Suppl 4):326S–334S. doi: 10.1038/oby.2001.138
115. Couillard C, Després JP, Lamarche B, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1226–32. doi: 10.1161/hq0701.092137

116. Bubnova MG, Aronov DM, Olferyev AM, Bondarenko IZ. Modification of blood lipoprotein and apolipoprotein levels by physical exercise of various type and intensity in healthy men with normo- and hyperlipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(2):74–83. (In Russ.)
117. Aronov DM, Bubnova MG, Perova NV, et al. The effect of maximal versus submaximal exertion on postprandial lipid levels in individuals with and without coronary heart disease. *J Clin Lipidol*. 2017;11:369–76. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.007
118. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4):428–51. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.099
119. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):908–19. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.010
120. Fechner E, Smeets ETHC, Schrauwen P, Mensink RP. The Effects of Different Degrees of Carbohydrate Restriction and Carbohydrate Replacement on Cardiometabolic Risk Markers in Humans-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(4):991. doi: 10.3390/nu12040991
121. Stoernell CK, Tangney CC, Rockway SW. Short-term changes in lipoprotein subclasses and C-reactive protein levels of hypertriglyceridemic adults on low-carbohydrate and low-fat diets. *Nutr Res*. 2008;28(7):443–9. doi: 10.1016/j.nutres.2008.03.013
122. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, et al. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1281–98. doi: 10.3945/ajcn.112.044321
123. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1322-34. doi: 10.1172/JCI37385
124. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, et al. Relationship between intake of fruit separately from vegetables and triglycerides – A meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;27:53–8. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.07.001
125. Leslie MA, Cohen DJA, Liddle DM, et al. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis*. 2015;14:53. doi: 10.1186/s12944-015-0049-7
126. Liu YX, Yu JH, Sun JH, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods*. 2023;12(4):725. doi: 10.3390/foods12040725
127. Khorshidi M, Hazaveh ZS, Alimohammadi-kamalabadi M, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2023;22:9. doi.10.1186/s12937-022-00826-5
128. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152–60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7
129. Arutyunov GP, Boytsov SA, Voyevoda MI, et al. Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis. Conclusion of the Advisory Board of the RussianSociety of Cardiology, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Eurasian Association of Therapists, the Russian National Atherosclerosis Society, the Russian Association of Endocrinologists, and the National League of Cardiologic Genetics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):282–8. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288
130. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088–93. doi: 10.1161/01.cir.98.19.2088
131. Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab J*. 2020;44:213–21. doi.10.4093/dmj.2020.0001
132. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42(1):39–64. doi: 10.1358/dot.2006.42.1.963528
133. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121–53. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013
134. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:395. doi: 10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<395:AID-DMRR65>3.0.CO;2-N
135. Ezhov MV, Arutyunov GP. Effectiveness and Safety of Fenofibrate in Routine Treatment of Patients with Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome. *Diseases*. 2023;11:140. doi: 10.3390/diseases11040140
136. DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905–10. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04209-4
137. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849–61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
138. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282
139. Wierzbicki AS. FIELD of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):442–9. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00882.x
140. Jo SH, Nam H, Lee J, Park S, et al. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*. 2021;44:1868–76. doi: 10.2337/dc20-1533
141. Kim NH, Han KH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:5125. doi: 10.1136/bmj.l5125
142. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923–34. doi: 10.1056/NEJMoa2210645
143. Ku EJ, Kim B, Han K, et al. Fenofibrate to prevent amputation and reduce vascular complications in patients with diabetes: FENO-PREVENT. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23:329. doi: 10.1186/s12933-024-02422-9
144. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. doi: 10.2217/clp.10.84
145. Li J, Shi L, Zhao G, et al. High triglyceride levels increase the risk of diabetic microvascular complications: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):109. doi: 10.1186/s12944-023-01873-5
146. Gitay MN, Sohail A, Arzoo Y, Shakir MA. Changes in serum lipids with the onset and progression of Diabetic Retinopathy in Type-II Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2023;39(1):188–91. doi: 10.12669/pjms.39.1.6265
147. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):89–94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x
148. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials. *Am J Cardiovasc Drug*s. 2010;10(2):73–84. doi: 10.2165/10061630-000000000-00000
149. Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(3):175–86. doi: 10.2165/11533430-000000000-00000
150. Kim NH, Kim JY, Choi J, Kim SG. Associations of omega-3 fatty acids vs. fenofibrate with adverse cardiovascular outcomes in people with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2024;10(2):118–27. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad090
151. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(1):149. doi: 10.1186/s12944-017-0541-3
152. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular

disease? *Eur Heart J Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2023;9(6):570–82. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad044
153. Kaur Gurleen, Mason RP, Steg PhG, Bhatt DL. Omega-3 fatty acids for cardiovascular event lowering. *Eur J Prevent Cardiol*. 2024;31:1005–14. doi: 10.1093/eurjpc/zwae003
154. Banaszak M, Dobrzyńska M, Kawka A, et al. Role of Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) as modulatory and anti-inflammatory agents in noncommunicable diet-related diseases — Reports from the last 10 years. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;63:240–58. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.06.053
155. Sezai A, Unosawa S, Taoka M, et al. Long-Term Comparison of Ethyl Icosapentate vs. Omega-3-Acid Ethyl in Patients With Cardiovascular Disease and Hypertriglyceridemia (DEFAT Trial). *Circ J*. 2019;83(6):1368–76. doi: 10.1253/circj.CJ-18-076
156. Wang T, Zhang X, Zhou N, et al. Association between omega-3 fatty acid intake and dyslipidemia: a continuous dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(11):e029512. doi: 10.1161/JAHA.123.029512
157. Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: a prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): interim results. *Cardiovascular Research*. 2021;117(4):1070–7. doi: 10.1093/cvr/cvaa184
158. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):304–13. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
159. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090–8 doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
160. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
161. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2791–802. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032
162. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose Omega-3 fatty acids vs corn oil on Major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:2268–80. doi: 10.1001/jama.2020.22258
163. Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, et al. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. *Contemporary Clinical Trials*. 2021;107:106458. doi: 10.1016/j.cct.2021.106458
164. Sarker J, Kim M, Munger MA, Kim K. Icosapent Ethyl-Associated New Atrial Fibrillation Incidence compared to Omega-3 Fatty Acids: An Observational Cohort Study. *Circulation*. 2024;150(Suppl 1):A4140072-A4140072. doi: 10.1101/2024.09.16.24313779
165. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25:689–94. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008
166. Berberich AJ, Ziada A, Zou GY, Hegele RA. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. *J Intern Med*. 2019;286:644–50. doi: 10.1111/joim.12925
167. Konovalov GA, Filonenko IV, Akopyan VS, et al. Rheopheresis in clinical practice. Kremlin medicine. *Clinical Bulletin*. 2004;3:48–53. (In Russ.)
168. Konovalov GA, Chebyshev AN, Zvezdkin PV, et al. Extracorporeal methods in the treatment of severe forms of atherosclerosis, metabolic syndrome and dilated cardiomyopathy. Kremlin medicine. *Clinical Bulletin*. 2001;4:48–54. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*** Бубнова Марина Геннадьевна,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Ежов Марат Владиславович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

Аронов Давид Меерович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Галявич Альберт Сарварович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Гуревич Виктор Савельевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Дупляков Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6453-2976;
eLibrary SPIN: 5665-9578;
e-mail: duplyakov@yahoo.com

AUTHORS' INFO

*** Marina G. Bubnova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 10 Petroverigsky aly, bldg 3, Moscow, Russia, 101990;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Marat V. Ezhov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

David M. Aronov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Albert S. Galyavich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Viktor S. Gurevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Dmitry V. Duplyakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6453-2976;
eLibrary SPIN: 5665-9578;
e-mail: duplyakov@yahoo.com

Зафираки Виталий Константинович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3883-8696;
eLibrary SPIN: 9844-3747;
e-mail: vzaphir@mail.ru

Карамнова Наталья Станиславовна, д-р мед. наук,
ORCID: 0000-0002-8604-712X;
eLibrary SPIN: 2878-3016;
e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3729-616X;
eLibrary SPIN: 8816-7409;
e-mail: v_kash@mail.ru

Коновалов Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6644-3064

Мешков Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5989-6233;
eLibrary SPIN: 6340-5187;
e-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Обрезан Андрей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6115-7923;
eLibrary SPIN: 4790-3880;
e-mail: obrezan1@yandex.ru

Семенкин Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3786-9995;
eLibrary SPIN: 5836-8365;
e-mail: asemyonkin@mail.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: igorcardio@mail.ru

Филиппов Александр Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

Vitaliy K. Zafiraki, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3883-8696;
eLibrary SPIN: 9844-3747;
e-mail: vzaphir@mail.ru

Natalia S. Karamnova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8604-712X;
eLibrary SPIN: 2878-3016;
e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Vasily V. Kashtalap, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3729-616X;
eLibrary SPIN: 8816-7409;
e-mail: v_kash@mail.ru

Gennady A. Konovalov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6644-3064

Alexey N. Meshkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-5989-6233;
eLibrary SPIN: 6340-5187;
e-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Andrey G. Obrezan, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6115-7923;
eLibrary SPIN: 4790-3880;
e-mail: obrezan1@yandex.ru

Alexander A. Semenkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-3786-9995;
eLibrary SPIN: 5836-8365;
e-mail: asemyonkin@mail.ru

Igor V. Sergienko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: igorcardio@mail.ru

Alexander E. Filippov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

Влияние стимуляции α_2-адренорецепторов на изолированное сердце крыс после острого инфаркта миокарда

А.М. Купцова, Н.И. Зиятдинова, А.М. Садыков, Т.Л. Зефиров

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. α_2-Адренорецепторы (α_2-АР) представляют семейство рецепторов, связанных с G-белком. Они располагаются на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах кардиомиоцитов, кровеносных сосудах, в периферической и центральной нервной системе, кишечном и почечном эпителии, в сарколемме кардиомиоцитов. Показаны кардиопротекторные свойства миокардиальных α_2-АР. Однако мало что известно о конкретном вкладе α_2-АР в реакции сердечной мышцы при инфаркте.

Цель — изучить влияние стимуляции α_2-АР на параметры работы изолированного сердца крыс с моделью острого инфаркта миокарда.

Методы. В эксперименте использовались 48 беспородных крыс в возрасте 100–120 дней, средняя масса тела которых составила 200–250 г. Инфаркт миокарда формировали путём наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию. Эксперименты *ex vivo* проводили на изолированном сердце. Для изучения влияния стимуляции α_2-АР использовали клонидин гидрохлорид в концентрациях 10^{-9} М и 10^{-6} М.

Результаты. Активация α_2-АР (10^{-9} М, 10^{-6} М) выявила противоположные эффекты в параметрах работы изолированного сердца: увеличение давления, развиваемого левым желудочком, и коронарного потока у ложнооперированных и крыс с острым инфарктом миокарда, и уменьшение — у здоровых животных. Частота сердечных сокращений при стимуляции α_2-АР уменьшалась во всех группах, тогда как у здоровых крыс агонист α_2-АР (10^{-6} М) оказывал разнонаправленное изменение. Стимуляция α_2-АР (10^{-9} М) уменьшала длительность сокращения, увеличение длительности расслабления и длительности цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых и ложнооперированных крыс и оказывала разнонаправленные изменения у крыс с острым инфарктом миокарда. Активация α_2-АР (10^{-6} М) изменяла разнонаправленно длительность сокращения, расслабления и длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых крыс. Клонидин гидрохлорид (10^{-6} М) не изменял длительность сокращения и увеличивал длительность расслабления и длительность цикла сокращения у ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда.

Заключение. Активация α_2-АР в группе крыс с острым инфарктом миокарда изменяет направленность динамики давления, развиваемого левым желудочком, и коронарного потока, уменьшает частоту сердечных сокращений и оказывает разнонаправленное влияние на скоростно-временные характеристики миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: α_2-адренорецепторы; острый инфаркт миокарда; изолированное сердце; животные.

Как цитировать:
Купцова А.М., Зиятдинова Н.И., Садыков А.М., Зефиров Т.Л. Влияние стимуляции α_2-адренорецепторов на изолированное сердце крыс после острого инфаркта миокарда // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 219–229. DOI: 10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

Рукопись получена: 08.04.2025 **Рукопись одобрена:** 22.09.2025 **Опубликована online:** 25.09.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

Effect of α2-Adrenoceptor Stimulation on the Isolated Rat Heart After Acute Myocardial Infarction

Anna M. Kuptsova, Nafisa I. Ziyatdinova, Aiziriak M. Sadykov, Timur L. Zefirov

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: α_2-Adrenoceptors (α_2-ARs) are a family of G protein–coupled receptors. They are located on presynaptic membranes of adrenergic fibers, postsynaptic membranes of cardiomyocytes and vascular smooth muscle cells, as well as in the peripheral and central nervous systems, intestinal and renal epithelium, and the sarcolemma of cardiomyocytes. The cardioprotective properties of myocardial α_2-ARs have been demonstrated. However, the specific contribution of α_2-ARs to myocardial responses after infarction remains insufficiently understood.

AIM: The work aimed to investigate the effect of α_2-AR stimulation on functional parameters of the isolated rat heart in a model of acute myocardial infarction.

METHODS: The experiment involved 48 outbred rats aged 100–120 days with a mean body weight of 200–250 g. Myocardial infarction was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery. *Ex vivo* experiments were performed on isolated hearts. To evaluate the effects of α_2-AR stimulation, clonidine hydrochloride was administered at concentrations of 10^{-9} M and 10^{-6} M.

RESULTS: Activation of α_2-ARs (10^{-9} M, 10^{-6} M) produced opposite effects on the functional parameters of the isolated heart: it increased left ventricular developed pressure and coronary flow in sham-operated rats and those with acute myocardial infarction, whereas it decreased these parameters in healthy animals. Heart rate decreased in all groups during α_2-AR stimulation, whereas in healthy rats the α_2-AR agonist (10^{-6} M) induced bidirectional changes. Stimulation of α_2-ARs (10^{-9} M) reduced contraction duration and increased relaxation and total contraction cycle duration of the left ventricular myocardium in healthy and sham-operated rats, whereas bidirectional effects were observed in rats with acute myocardial infarction. Activation of α_2-ARs (10^{-6} M) induced bidirectional changes in contraction, relaxation, and contraction cycle duration of the left ventricular myocardium in healthy rats. Clonidine hydrochloride (10^{-6} M) did not affect contraction duration but increased relaxation and total contraction cycle duration in sham-operated rats and in those with acute myocardial infarction.

CONCLUSION: Activation of α_2-ARs in rats with acute myocardial infarction alters the parameters of left ventricular developed pressure and coronary flow, decreases heart rate, and exerts bidirectional effects on the time–velocity characteristics of the left ventricular myocardium.

Keywords: α_2-adrenoceptors; acute myocardial infarction; isolated heart preparation; animals.

To cite this article:
Kuptsova AM, Ziyatdinova NI, Sadykov AM, Zefirov TL. Effect of α2-Adrenoceptor Stimulation on the Isolated Rat Heart After Acute Myocardial Infarction. *CardioSomatics.* 2025;16(3):219–229. DOI: 10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

Submitted: 08.04.2025 **Accepted:** 22.09.2025 **Published online:** 25.09.2025

ОБОСНОВАНИЕ

α_2-Адренорецепторы (α_2-АР) представляют семейство рецепторов, связанных с G-белком, и подразделяются на три подтипа: α_2A-, α_2B- и α_2C-АР [1]. Они располагаются на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах кардиомиоцитов, в гладких мышцах сосудов, в периферической и центральной нервной системе, кишечном и почечном эпителии, кровеносных сосудах, в сарколемме кардиомиоцитов [2].

Активация α_2-АР может приводить к ингибированию циклического аденозинмонофосфата и потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, открытию K^+-каналов, NO–цГМФ пути [3]. Агонисты α_2-АР:

- широко используются в качестве адъюванта для премедикации в предоперационный период [4];
- обладают седативным действием [5];
- участвуют в регуляции спонтанной двигательной активности в ночное время;
- повышают продолжительность фазы медленного сна и уменьшают длительность парадоксального сна;
- вызывают брадикардию, гипотонию, гипотермию;
- повышают чувствительность барорецепторного рефлекса;
- имеют гипногенный эффект;
- снижают внутриглазное давление [6].

Обзор литературных данных выявил разнонаправленные эффекты влияния стимуляции и блокады α_2-АР на сердечно-сосудистую систему [6–12]. R. Gilsbach и соавт. показали, что стимуляция α_2-АР уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС), обусловливая торможение выделения норадреналина из симпатических нервов [7]. В экспериментах на изолированном сердце активация α_2-АР вызывала снижение ЧСС и лишь в концентрации 10^{-6} М оказывала разнонаправленные эффекты [8]. В исследованиях *in vivo* блокада α_2-АР йохимбина гидрохлоридом не изменяла ЧСС у взрослых крыс и вызывала брадикардию у крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза [9]. Выявлены возрастные особенности влияния блокады α_2-АР на ЧСС крыс в исследованиях *in vitro* [10]. Работы по изучению инотропной функции сердца животных также неоднозначны [6, 10]. Ранее показано, что стимуляция α_2-АР *ex vivo* в изолированном сердце снижала амплитуду давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ) [8], а *in vitro* на полосках миокарда предсердий и желудочков вызывала разнонаправленные инотропные эффекты [11]. При блокаде α_2-АР выявлено двухфазное изменение сократительной активности у крыс, не имеющих симпатическую иннервацию сердца [12].

В работах ряда авторов показаны кардиопротекторные свойства миокардиальных α_2-АР [6, 13]. Выявлено, что стимуляция α_2-АР способна противодействовать развитию гипертрофии у трансгенных крыс с повышенным содержанием ангиотензина II в сердечной ткани [14]. Стимуляция α_2-АР селективным агонистом UK-14304 во время желудочковой тахикардии/фибрилляции, вызванной ишемией с последующей реперфузией, оказывает антиаритмическое действие на миокард крысы [15]. Дексмедетомидин, высокоселективный агонист α_2-АР, оказывает прямое защитное действие против ишемии/реперфузионного повреждения в различных органах, включая сердце [16]. Предварительная обработка агонистом α_2-АР защищает сердце посредством активации фосфоинозитид-3 киназы, протеинкиназы B и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами, в моделях ишемии/реперфузионного повреждения у крыс *in vivo* и *ex vivo* [17]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что сигнальный путь синтазы оксида азота/оксида азота эндотелиального типа играет решающую роль в кардиопротекторном эффекте предварительного лечения дексмедетомидином при ишемии/реперфузионном повреждении [16]. В исследованиях *ex vivo* с экспериментальной моделью инфаркта миокарда (ИМ) на стадии рубцовых изменений агонист α_2-АР клонидин оказывал положительный инотропный ответ, брадикардию [12].

Таким образом, исследования по изучению стимуляции α_2-АР в изолированном сердце с моделью острого инфаркта миокарда (ОИМ) представляют безусловный интерес, поскольку известно, что ИМ является одной из ведущих причин смертности людей в мире (около 12% общего числа смертей). Кроме того, в литературе подчёркивается кардиопротекторный потенциал α_2-АР, однако мало что известно о конкретном вкладе α_2-АР в реакции сердечной мышцы при ИМ.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние стимуляции α_2-АР на параметры работы изолированного сердца крыс с моделью ОИМ.

МЕТОДЫ

В эксперименте использовались 48 беспородных крыс в возрасте 100–120 дней, средняя масса тела которых составила 200–250 г. Животные были разведены и выращены в условиях вивария Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Животные размещались в стандартных клетках, предназначенных для содержания и разведения лабораторных грызунов, по 3–4 однополых особи. В качестве корма были использованы крупяные и зерновые смеси и специализированный корм (Дельта Фидс, Россия) для содержания лабораторных животных. Крысы имели свободный доступ к пище и воде, соблюдался режим «12 часов свет — 12 часов темнота», при постоянной температуре 22 °C и влажности 60%.

Крысы были разделены на 3 группы:

- 1-я (контроль) — здоровые (*n*=12);
- 2-я (контроль) — ложнооперированные (ЛО) (*n*=12), сформирована для исключения факторов оперативного вмешательства;
- 3-я — с моделью ОИМ, через 24 часа после окклюзии коронарной артерии (*n*=20).

Методика воспроизведения модели инфаркта миокарда

Формирование модели ИМ проводили под наркозом (3% раствор изофлурана). После этого животное фиксировалось за лапки к операционному столу резиновыми лентами. На левой стороне груди крысы состригали шёрстный покров, дезинфицировали и делали разрез кожи. При помощи ранорасширителей разводили грудные мышцы, и между V и VI рёбрами производили разрез длиной около 10–15 мм. Затем надавливанием пальцами на грудную клетку с обеих сторон выводили сердце из грудной полости. Сердце удерживали за желудочки, на переднюю ветвь левой коронарной артерии накладывали лигатуру (Prolene 6/0, Ethicon, США) на 0,5–1 мм ниже её выхода из-под ушка сердца и троекратно перевязывали, затем сердце возвращали в грудную полость. Мышцы сдвигали, кожу зашивали и обрабатывали антисептическим препаратом. Сразу после сдвигания мышц и кожи животное начинало дышать. В послеоперационный период животные содержались в условиях вивария.

Методика приготовления препарата изолированного сердца

Эксперименты *ex vivo* проведены на установке Лангендорфа (ADinstruments, Австралия). Животным внутрибрюшинно вводили 25% раствор уретана (в дозе 800 мг/кг массы). Сердце извлекали, промывали и помещали в холодный раствор Кребса–Гензелейта (2–5 °C). Изолированное сердце фиксировали за аорту на канюле и ретроградно подавали оксигенированный (95% O_2, 5% CO_2) раствор, под постоянным гидростатическим давлением 75 мм рт. ст. и температуре 37 °C. Сократительную активность миокарда изучали в изоволюмическом режиме при помощи датчика давления модели MLT844 (ADinstruments, Австралия) и латексного баллончика, заполненного водой и введённого в полость левого желудочка. По кривой подсчитывали ЧСС, ДРЛЖ, коронарный поток (КП), время сокращения и расслабления левого желудочка, время цикла сокращения левого желудочка. Запись регистрировали на установке Power Lab 8/35 (ADinstruments, Австралия) при помощи программы LabChart Pro.

Для изучения влияния стимуляции α_2-АР в перфузионный раствор добавляли клонидин гидрохлорид (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 10^{-9} М и 10^{-6} М. После стабилизации параметров работы изолированного сердца добавляли в перфузируемый раствор агонист α_2-АР. Перфузию изолированного сердца записывали в течение 20 минут.

Этическая экспертиза

Экспериментальное исследование проведено с соблюдением Европейских конвенций о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986 г.), и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Протокол № 39 от 22.12.2022).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и с использованием однофакторного дисперсного анализа (ANOVA) с последующим применением t-критерия для независимых переменных и t-критерия для зависимых выборок в программе Statistica 13.0 (TIBCO Software, США). Данные представлены в виде среднего значения (M) ± ошибка среднего (m). Различия считали статистически значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В экспериментах *ex vivo* через 24 часа после окклюзии коронарного сосуда на изолированное сердце крыс накладывали электроды и регистрировали электрограмму, на которой регистрировался подъём сегмента *ST*, свидетельствующий о развитии острой стадии ИМ [13] (рис. 1, *d*).

Давление, развиваемое левым желудочком

Динамика изменения ДРЛЖ в исследуемых экспериментальных группах была неодинакова. ДРЛЖ в группе здоровых крыс после добавления в перфузируемый раствор агониста α_2-АР (10^{-9} М) уменьшилось с 67,8±4,4 мм рт. ст. до 44,9±3,6 мм рт. ст. (p <0,01), на 33% исходного значения. В группе ЛО клонидин гидрохлорид увеличивал ДРЛЖ на 9%: с 69,0±6,5 мм рт. ст. до 74,3±4,4 мм рт. ст. (p <0,05). На стадии развития ОИМ ДРЛЖ увеличивалось на 39% исходного значения: с 43,1±8,1 до 59,8±10,7 мм рт. ст. (p <0,01) (рис. 1, *c*; рис. 2, *a*). После введения агониста α_2-АР в концентрации 10^{-6} М ДРЛЖ в группе здоровых животных уменьшилось с 73,5±4,5 мм рт. ст. до 42,9±7,1 мм рт. ст. (p <0,01), на 44% исходного значения. В группе ЛО клонидин гидрохлорид увеличивал ДРЛЖ с 80,7±4,5 мм рт. ст. до 102,5±0,4 мм рт. ст. (p <0,05) к 15-й минуте эксперимента, увеличение составило 28%. Затем наблюдали снижение ДРЛЖ до 95,6±1 мм рт. ст. (p <0,05) к 20 минуте, от исходного значения. В группе ОИМ ДРЛЖ при стимуляции α_2-АР увеличивалось на 30% с 68,2±8,8 мм рт. ст. до 88,2±10,3 мм рт. ст. (p <0,01) (рис. 1, *a*; рис. 2, *b*).

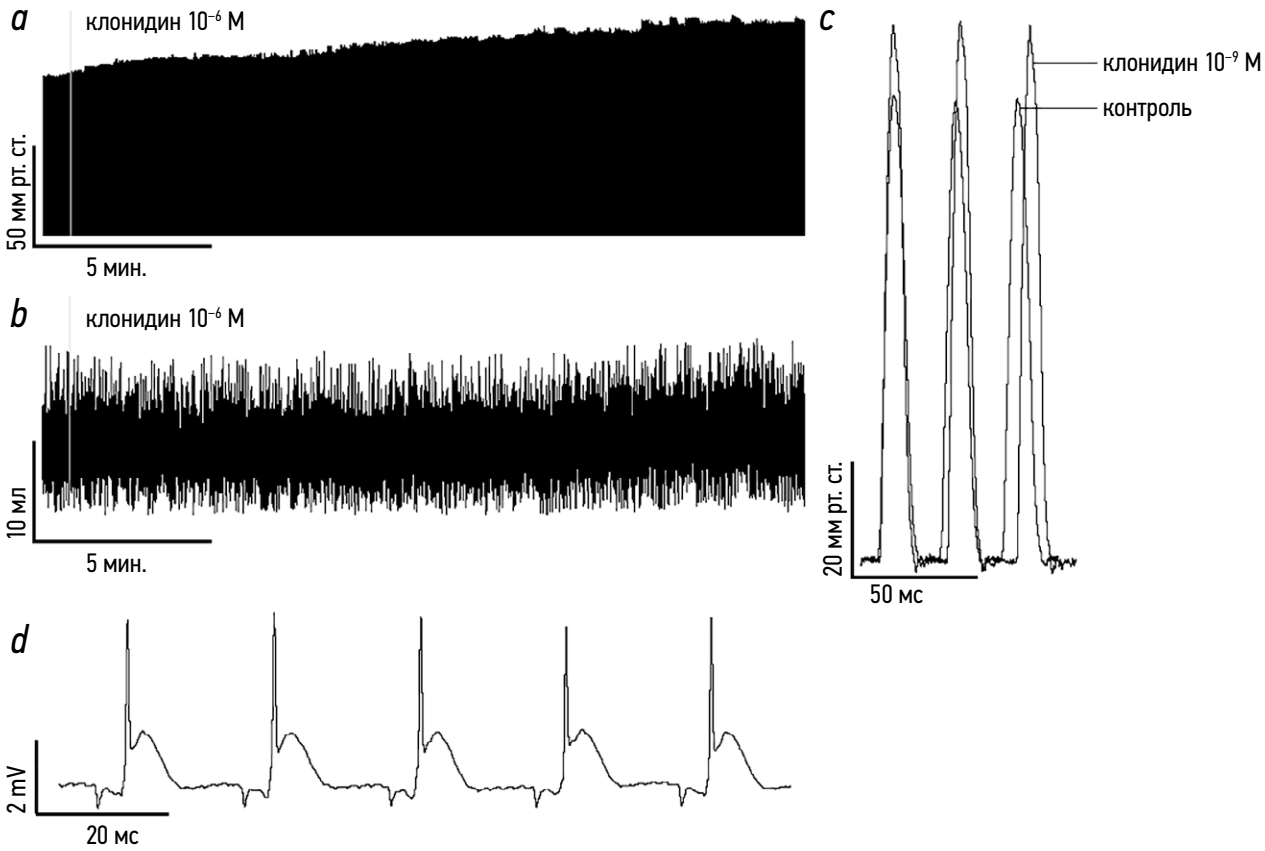


Рис. 1. Оригинальные записи экспериментального исследования крыс с моделью острого инфаркта миокарда: *a* — динамика давления, развиваемого левым желудочком, при стимуляции α_2-адренорецепторов (10^{-6} М); *b* — динамика коронарного потока при стимуляции α_2-адренорецепторов (10^{-6} М); с — значения давления, развиваемого левым желудочком изолированного сердца, при стимуляции α_2-адренорецепторов (10^{-9} М), оригинальная запись; *d* — электрограмма, оригинальная запись.
Fig. 1. Original recordings of an experimental study of rats with an acute myocardial infarction model: *a,* the dynamics of left ventrical pressure α_2-AR stimulation (10^{-6} M); *b,* the dynamics of coronary flow during α_2-AR stimulation (10^{-6} M); *c,* the values of left ventrical pressure of an isolated heart during α_2-AR stimulation (10^{-9} M), original recording; *d,* electrogram, original recording.

Частота сердечных сокращений

ЧСС изолированного сердца здоровых крыс при стимуляции α_2-АР (10^{-9} М) уменьшалась на 21% исходного значения: с 211,7±7,3 в минуту до 165,5±11,4 в минуту (p <0,05). В группе ЛО ЧСС при стимуляции α_2-АР уменьшалась на 18%: с 227,0±11,3 в минуту до 183,2±3,2 в минуту (p <0,05). В группе ОИМ ЧСС при активации α_2-АР уменьшалась на 20%: с 217,3±15 в минуту до 191,9±17 в минуту (p <0,05) (рис. 2, *c*). При использовании агониста α_2-АР в большей концентрации (10^{-6} М) данный показатель у здоровых животных изменялся разнонаправленно. У части животных ЧСС уменьшалась на 26% исходного значения: с 219,7±7,7 в минуту до 161,5±4,7 в минуту (p <0,01). У другой части животных наблюдали увеличение ЧСС на 16% исходного значения: с 202,3±10,5 в минуту до 233,8±8 в минуту (p <0,05). В группе ЛО крыс стимуляция α_2-АР (10^{-6} М) уменьшала ЧСС на 28%: с 270,9±17,6 в минуту до 190,9±5,2 в минуту (p <0,01). В группе ОИМ стимуляция α_2-АР уменьшала ЧСС на 30% исходного значения: с 221,1±9,1 в минуту до 154,0±7,9 в минуту (p <0,01) (рис. 2, *d*).

Коронарный поток

При стимуляции α_2-АР КП изолированного сердца крыс разных экспериментальных групп изменялся разнонаправленно. Активация α_2-АР (10^{-9} М) в экспериментальной группе здоровых животных уменьшала КП на 29% исходного значения: с 13,4±0,3 мл/мин до 9,6±0,6 мл/мин (p <0,05). В группе ЛО крыс стимуляция клонидином увеличивала КП на 19% исходного значения: с 6,9±0,3 мл/мин до 8,2±0,3 мл/мин (p <0,05). В группе с моделью ОИМ активация α_2-АР увеличивала КП на 28% исходного значения: с 8,3±1,3 мл/мин до 10,6±1,7 мл/мин (p <0,01) (рис. 2, *e*). Стимуляция клонидином гидрохлоридом в концентрации 10^{-6} М в группе здоровых животных уменьшала КП с 11,5±0,4 мл/мин до 6,3±0,2 мл/мин (p <0,01), то есть на 45% исходного значения. У ЛО крыс активация α_2-АР оказывала двухфазное действие: до 10-й минуты эксперимента наблюдали уменьшение КП с 11,8±0,5 мл/мин до 10,8±0,2 мл/мин (p <0,05) — на 8% — а затем увеличение до 12,0±0,3 мл/мин — на 3%. В группе крыс с ОИМ при активации α_2-АР КП увеличивался на 11%: с 11,5±1,5 мл/мин до 12,8±1,4 мл/мин (p <0,01) (рис. 1, *b*; рис. 2, *f*).

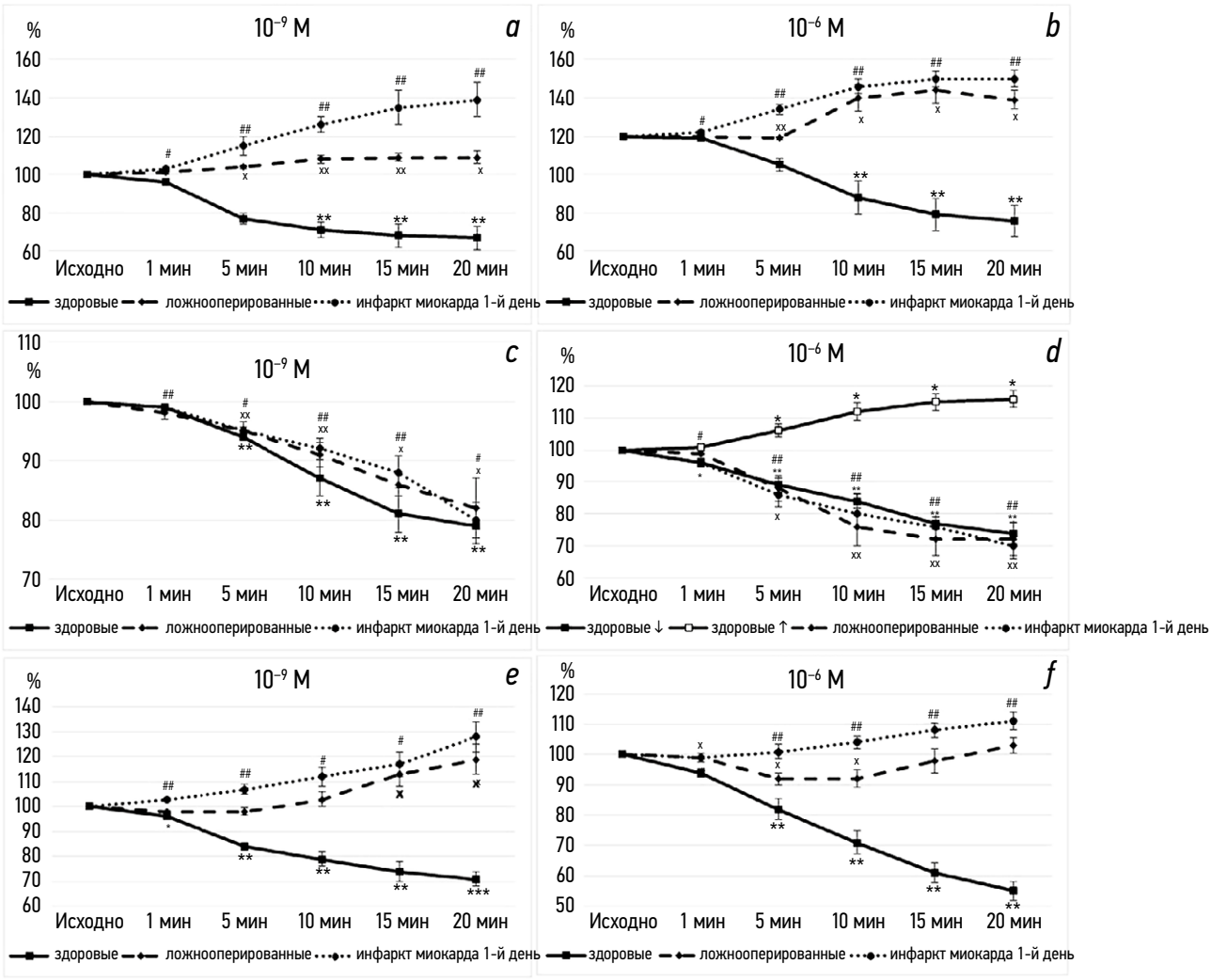


Рис. 2. Влияние стимуляции α_2-адренорецепторов (10^{-9} М и 10^{-6} М) на здоровых крыс, ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда: *a*, *b* — давление, развиваемое левым желудочком; *c*, *d* — частота сердечных сокращений; *e*, *f* — коронарный поток. Достоверность указана по сравнению с исходными значениями: * — p <0,05, ** — p <0,01; *** — p <0,001 (здоровые); ^{x} — p <0,05, ^{xx} — p <0,01 (ложнооперированные крысы); $^{\#}$ — p <0,05, $^{\#\#}$ — p <0,01 (крысы с моделью острого инфаркта миокарда).
Fig. 2. The effect of α_2-AR stimulation (10^{-9} M and 10^{-6} M) on left ventrical pressure (*a*, *b*), heart rate (*c*, *d*), and coronary flow (*e*, *f*) in healthy rats, sham-operated rats, and rats with acute myocardial infarction. The reliability is indicated in comparison with the initial values: * — p < 0.05, ** — p < 0.01, *** — p < 0.001 (healthy); ^{x} — p < 0.05, ^{xx} — p < 0.01 (sham-operated rats); $^{\#}$ — p < 0.05, $^{\#\#}$ — p < 0.01 (rats with an acute myocardial infarction model).

Время сокращения миокарда левого желудочка

Добавление в рабочий раствор агониста α_2-АР (10^{-9} М) уменьшало время сокращения миокарда левого желудочка в группе здоровых крыс с 0,122±0,007 с до 0,114±0,004 с — на 9% исходного значения. В группе ЛО животных время сокращения при стимуляции α_2-АР не изменилось. В экспериментальной группе с ОИМ наблюдалась разнонаправленная динамика изменения изучаемого показателя: у части крыс наблюдали увеличение длительности сокращения на 7% исходного значения: с 0,11±0,006 с до 0,117±0,004 с (p <0,05); у другой части крыс наблюдали уменьшение времени сокращения на 17% исходного значения: с 0,109±0,01 с до 0,089±0,006 с (рис. 3, *a*). Введение в рабочий раствор клонидина гидрохлорида в концентрации 10^{-6} М оказывало разнонаправленное влияние на длительность сокращения миокарда левого желудочка в группе контрольных животных: у части крыс длительность сокращения уменьшалась на 33%: с 0,133±0,018 с до 0,09±0,016 с (p <0,05); у других — увеличивалась на 17%: с 0,109±0,049 с до 0,128±0,056 с на 15-й минуте эксперимента. Стимуляция α_2-АР увеличивала длительность сокращения миокарда левого желудочка у ЛО крыс на 6%: с 0,109±0,005 с до 0,115±0,001 с. В группе с экспериментальной моделью ОИМ длительность сокращения увеличилась на 4%: с 0,112±0,004 с до 0,116±0,004 с (рис. 3, *b*).

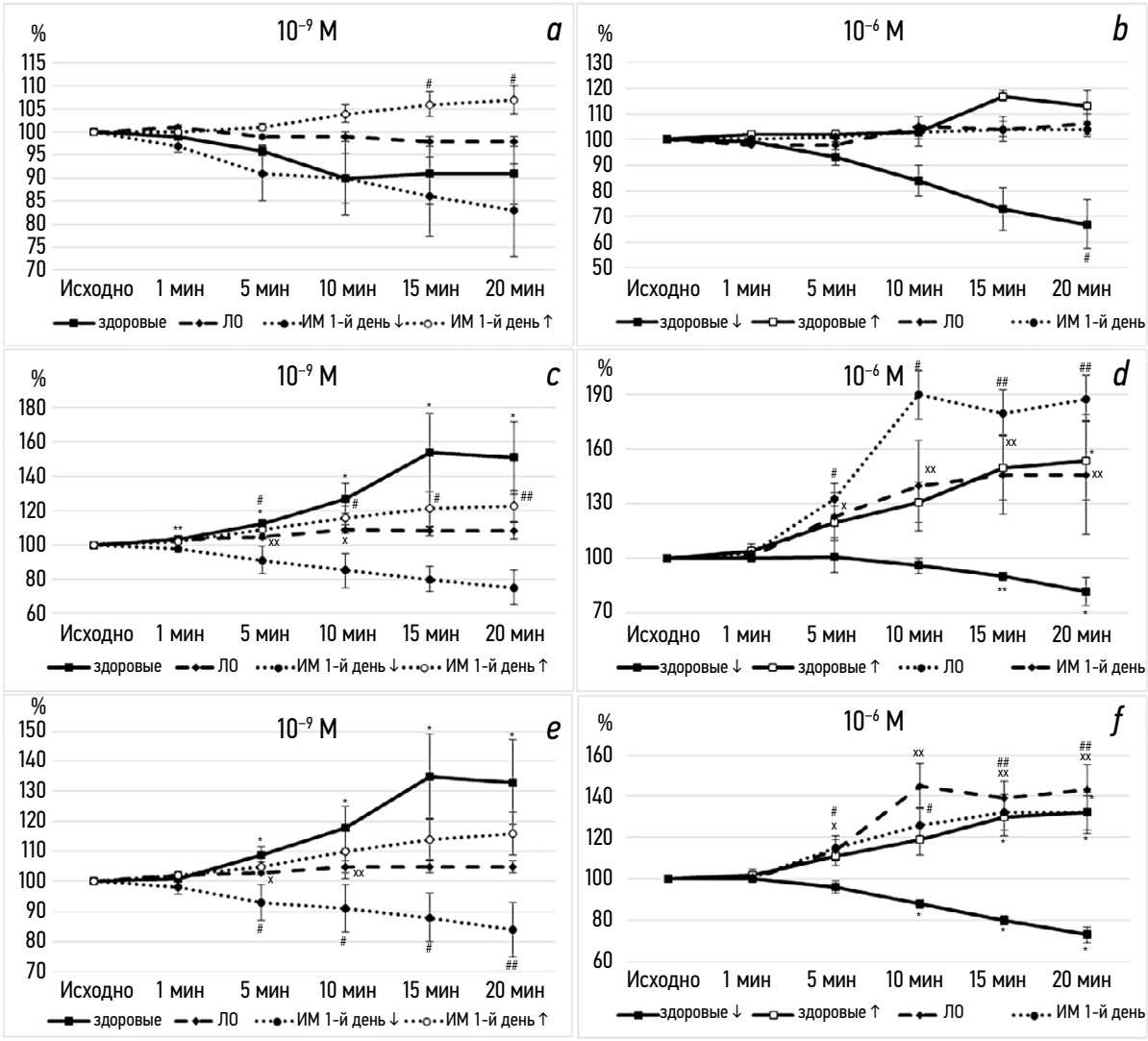


Рис. 3. Влияние стимуляции α_2-адренорецепторов (10^{-9} М и 10^{-6} М) на миокард левого желудочка здоровых крыс, ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда: *a*, *b* — время сокращения; *c*, *d* — время расслабления; *e*, *f* — время цикла сокращения. Достоверность указана по сравнению с исходными значениями: * — p <0,05, ** — p <0,01 (здоровые); ^{x} — p <0,05, ^{xx} — p <0,01 (ложнооперированные крысы); $^{\#}$ — p <0,05, $^{\#\#}$ — p <0,01 (крысы с моделью острого инфаркта миокарда). ЛО — ложнооперированные, ИМ — инфаркт миокарда.

Fig. 3. The effect of α_2-AR stimulation (10^{-9} M and 10^{-6} M) on the contraction time (*a*, *b*), relaxation time (*c*, *d*) and the contraction cycle time of the left ventricular myocardium (*e*, *f*) in healthy rats, sham-operated rats and rats with acute myocardial infarction. The reliability is indicated in comparison with the initial values: * — p < 0.05, ** — p < 0.01 (healthy); ^{x} — p < 0.05, ^{xx} — p < 0.01 (sham-operated rats), $^{\#}$ — p < 0.05; $^{\#\#}$ — p < 0.01 (rats with acute myocardial infarction model). ЛО — sham-operated, ИМ — myocardial infarction.

Длительность расслабления миокарда левого желудочка

Длительность расслабления миокарда левого желудочка при активации α_2-АР (10^{-9} М) увеличилась в группе здоровых крыс на 51% исходного значения с 0,186±0,021 с до 0,274±0,037 с (p <0,05). В группе ЛО крыс стимуляция α_2-АР увеличивала длительность расслабления с 0,164±0,014 с до 0,178±0,02 с, на 8% исходного значения. У крыс с ОИМ активация клонидином гидрохлоридом оказывала разнонаправленное влияние: у части крыс увеличивала длительность расслабления миокарда левого желудочка на 23% с 0,181±0,035 с до 0,223±0,033 с (p <0,01), а у другой части крыс — уменьшала на 25% с 0,24±0,04 с до 0,176±0,03 с (рис. 3, *c*). Добавление в раствор агониста α_2-АР (10^{-6} М) оказывало разнонаправленное влияние на длительность расслабления миокарда левого желудочка в группе здоровых крыс: у части крыс наблюдали уменьшение на 18% — с 0,157±0,051 с до 0,134±0,057 с (p <0,05), у другой части крыс наблюдали увеличение с 0,231±0,061 с до 0,342±0,08 с (p <0,05) — на 54% исходного значения. У ЛО крыс изучаемый показатель увеличился на 88% с 0,117±0,015 с до 0,202±0,007 с (p <0,01). У крыс с моделью ОИМ длительность расслабления увеличилась на 46% исходного значения с 0,188±0,018 с до 0,275±0,023 с (p <0,01) (рис. 3, *d*).

Длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка

Добавление в раствор агониста α_2-АР (10^{-9} М) увеличивало длительность цикла сокращения в группе здоровых крыс на 33%: с 0,320±0,025 с до 0,417±0,034 с (p <0,05). В группе ЛО крыс длительность цикла сокращения увеличивалась на 5%: с 0,268±0,013 с до 0,281±0,020 с. У крыс с ОИМ активация клонидином гидрохлоридом оказывала разнонаправленное влияние на длительность цикла сокращения изолированного сердца: у части крыс она увеличивалась на 16%: с 0,301±0,046 с до 0,349±0,041 с (p <0,05), а у другой части крыс — уменьшалась на 16%: с 0,329±0,040 с до 0,277±0,027 с (рис. 3, *е*). Активация α_2-АР (10^{-6} М) вызывала разнонаправленное изменение длительности цикла сокращения миокарда левого желудочка в группе здоровых животных: у части крыс наблюдали уменьшение на 27%: с 0,300±0,083 с до 0,222±0,073 с (p <0,05); у другой части крыс наблюдали увеличение на 32%: с 0,344±0,045 с до 0,450±0,060 с (p <0,05). У ЛО крыс изучаемый показатель увеличился на 43% с 0,226±0,015 с до 0,316±0,009 с (p <0,01). У крыс с моделью ОИМ длительность цикла сокращения увеличилась на 32% с 0,299±0,021 с до 0,391±0,025 с (p <0,01; рис. 3, *f*).

Таким образом, при активации α_2-АР (10^{-9} М, 10^{-6} М) выявлены противоположные эффекты в параметрах работы изолированного сердца крыс: увеличение ДРЛЖ и КП изолированного сердца ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ, и уменьшение — у здоровых животных. Динамика изменения ЧСС при стимуляции α_2-АР (10^{-9} М) была однонаправленной во всех экспериментальных группах. При добавлении в перфузируемый раствор агониста α_2-АР (10^{-6} М) в группе здоровых крыс наблюдали разнонаправленные изменения ЧСС, в то время как у ЛО крыс и крыс с ОИМ — уменьшение ЧСС. Динамика временных параметров сократимости миокарда левого желудочка при стимуляции α_2-АР (10^{-9} М) была различна в группе с ОИМ, и при концентрации агониста α_2-АР (10^{-6} М) наблюдали разнонаправленные изменения в группе здоровых животных. Стимуляция α_2-АР (10^{-9} М) вызывала уменьшение длительности сокращения и увеличение длительности расслабления, также увеличивалась длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых и ЛО крыс. В группе крыс с ОИМ наблюдали разнонаправленные изменения данных параметров. Активация α_2-АР (10^{-6} М) не изменяла длительность сокращения миокарда левого желудочка, при этом увеличивала длительность сокращения и длительность цикла сокращения у ЛО крыс и крыс с ОИМ. В группе здоровых животных наблюдали разнонаправленные эффекты.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОИМ приводит к значительному снижению сократительной функции миокарда желудочков, связанному с развивающейся ишемией в области окклюзии коронарного сосуда, чувствительностью кардиомиоцитов к изменению транспорта ионов Ca^{2+}. Проведённое исследование выявило существенные особенности реакции функций изолированного сердца крыс на стимуляцию α_2-АР при моделировании экспериментального ИМ в острой стадии. У здоровых животных агонист α_2-АР вызывал уменьшение ДРЛЖ, а у ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ оно увеличивалось, причём увеличение ДРЛЖ у крыс с ОИМ было максимальным. α_2-АР могут взаимодействовать как с Gi-, так и Gs-белками, запуская различные каскады биохимических реакций. Возможно, что стимуляция α_2-АР приводит к активации пресинаптических Gi-связанных α_2-АР, приводящей, как следствие, к брадикардии и отрицательному инотропному эффекту в миокарде здоровых животных. Согласно литературным данным, в сердце с ИМ наблюдается адаптивное повышение адренергической регуляции, сопровождающееся повышением концентрации норадреналина в плазме и тканях, нарушается работа саркоплазматического ретикулума и механизмов регуляции уровня Ca^{2+} [19]. Вероятно, что при ИМ изменяется и количество активированных α_2-АР в сердце, через которые происходит реализация положительного инотропного эффекта.

Ряд авторов показали высокий уровень хронотропного ответа на стресс у крыс с экспериментальным ИМ через неделю после операции, превышавший данный показатель у здоровых животных [20]. В ранее проведённом исследовании также выявлены существенные особенности исходных значений параметров изолированного сердца крыс с ОИМ: повышение ЧСС и снижение максимальных скоростей сокращения и расслабления, а также ДРЛЖ, по сравнению с контрольными группами [21]. В изолированном сердце с моделью ОИМ наблюдали уменьшение ЧСС в ответ на стимуляцию α_2-АР. Возможно, вызываемая агонистом α_2-АР брадикардия направлена на увеличение времени диастолического расслабления и уменьшение диастолического напряжения стенки левого желудочка, возникающих после ИМ. Отсутствие разнонаправленного изменения ЧСС при активации α_2-АР в группе ОИМ предполагает адаптационные механизмы, необходимые в условиях ишемии и сниженной сократительной активности миокарда левого желудочка. Стимуляция α_2-АР у здоровых крыс уменьшала КП в изолированном сердце, указывая на участие α_2-АР, располагающихся в гладкомышечных клетках сосудов, и согласуется с данными литературных источников [23]. Однако у ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ наблюдали увеличение КП, что свидетельствует о сосудорасширяющем действии α_2-АР. Механизм вазодилатации, возникающий в сердце с ИМ, возможно, обусловлен активацией продукции эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, прежде всего NO [23]. Длительность сокращения миокарда левого желудочка изменяется разнонаправленно при активации α_2-АР у крыс с ОИМ. Возможно, наблюдаемый эффект возникает в результате острого нарушения коронарного кровоснабжения и уменьшения поступления кислорода и питательных

веществ в ишемизированный участок миокарда, а также нарастающих изменений в виде мелких рассеянных очагов коагуляционного некроза, дезорганизации клеток, кровоизлияний в миокарде крыс с ОИМ [24]. Увеличение длительности расслабления наблюдалось во всех экспериментальных группах, однако у крыс с ОИМ изучаемый показатель изменялся разнонаправленно. Увеличение длительности расслабления при стимуляции α_2-АР, возможно, происходит из-за аномальной обработки Ca^{2+} с нарушенной транспортной активностью Ca^{2+}-АТФазы, приводящей к снижению поглощения Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования следует ограниченно экстраполировать на человека, так как регуляция сердечной деятельности грызунов имеет определённые особенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активация α_2-АР в группе крыс с ОИМ изменяет направленность динамики ДРЛЖ и КП, уменьшает ЧСС и оказывает разнонаправленное влияние на скоростно-временные характеристики миокарда левого желудочка. Таким образом, полученные результаты изменения функций миокарда левого желудочка у крыс с ОИМ предполагают, что α_2-АР участвуют в регуляции инотропной и хронотропной функций и коронарного кровоснабжения, адаптируя деятельность сердца к условиям острой ишемии. Активация α_2-АР может запускать различные каскады биохимический реакций, направленных на сохранение работоспособности сердечно-сосудистой системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Купцова — проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов исследования, дизайн экспериментальной части исследования, написание текста статьи, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Н.И. Зиятдинова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.М. Садыков — проведение эксперимента, анализ результатов экспериментального исследования; Т.Л. Зефиров — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Экспериментальное исследование проведено с соблюдением Европейских конвенций о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986 г.), и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Протокол № 39 от 22.12.2022).

Источники финансирования. Работа выполнена за счёт гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (грант №25/2024-ПД).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.M. Kuptsova: investigation, formal analysis, methodology, writing—original draft, data curation, statistical analysis, writing—review & editing; N.I. Ziyatdinova: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft; A.M. Sadykov: investigation, formal analysis; T.L. Zefirov: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The experimental study was conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and was approved by the Local Ethics Committee of Kazan (Volga Region) Federal University (Protocol No. 39, dated December 22, 2022).

Funding sources: This work was supported by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, awarded to young PhD holders (postdoctoral researchers) for the preparation of doctoral dissertations, scientific research, and fulfillment of professional duties within scientific and educational institutions of the Republic of Tatarstan under the State Program *Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan* (Grant No. 25/2024-PD).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published materials (text, images, or data) were used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, et al. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 2001;96:528–538. doi: 10.1007/s003950170003 EDN: LJXFCM

2. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV. Upregulation of α2-adrenoceptor synthesis in SHR cardiomyocytes: Recompense without sense — Increased amounts, impaired commands. *Arch Biochem Biophys.* 2019;674:108109. doi: 10.1016/j.abb.2019.108109 EDN: ABCIEM

3. Schlicker E, FeuersteinT. Human presynaptic receptors. *Pharmacol. Ther.* 2017;172:1–21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.005

4. Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24:21. doi: 10.1007/s11916-020-00853-z EDN: JFGQSV

5. Bilotta F, Pugliese F. The evolving clinical use of dexmedetomidine. *Lancet.* 2020;396(10245):145–147. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30902-8

6. Gilsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of α2-adrenoceptors determined by α2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol.* 2011;165(1):90–102. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x

7. Gilsbach R, Schneider J, Lother A, et al. Sympathetic alpha2-adrenoceptors prevent cardiac hypertrophy and fibrosis in mice at baseline but not after chronic pressure overload. *Cardiovasc Res.* 2010;86(3):432–442. doi: 10.1093/cvr/cvq014 EDN: NZPRLX

8. Ziyatdinova NI, Kuptsova AM, Faskhutdinov LI, et al. Effect of α2-Adrenoceptor Stimulation on Functional Parameters of Langendorff-Isolated Rat Heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;165(5):593–596. doi: 10.1007/s10517-018-4220-9 EDN: MAUZED

9. Zefirov TL, Ziatdinova NI, Khisamieva LI, Zefirov AL. Comparative Analysis of the Impact of α1- and α2-Adrenoreceptor Blockade on Cardiac Function in Rats during Postnatal Ontogeny. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151(6):664–666. doi: 10.1007/s10517-011-1410-0 EDN: PEELUZ

10. Korotaeva YuV, Tsirkin VI. Alpha2-adrenergic receptors of myocardium (Review). *Proceedings of THE Komi Science centre of the Ural division of the Russian Academy of Sciences.* 2015;2(22):57–64. EDN: TXJHMT

11. Zefirov TL, Ziyatdinova NI, Khisamieva LI, Zefirov AL. Effect of α2-Adrenoceptor Stimulation on Cardiac Activity in Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;157(2):194–197. doi: 10.1007/s10517-014-2523-z EDN: UEJENT

12. Kuptsova AM, Zaripova RI, Hisamieva LI, et al. Yohimbine influence on myocardium contractile activity among newborn rats. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research.* 2016;7(4):1305–1309.

13. Nahrendorf M, Wiesmann F, Hiller KH, et al. Serial cine-magnetic resonance imaging of left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Magn Reson Imaging.* 2001:14(5):547–555. doi: 10.1002/jmri.1218

14. Pimenov OY, Galimova MH, Evdokimovskii EV, et al. Myocardial α2-Adrenoceptors as Therapeutic Targets to Prevent Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Biophysics.* 2019;64(5):917–932. doi: 10.1134/S0006302919050120 EDN: THCLQM

15. Cai JJ, Morgan DA, Haynes WG, et al. Alpha2-Adrenergic stimulation is protective against ischemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2606–2611. doi: 10.1152/ajpheart.00156.2002

16. Yoshikawa Y, Hirata N, Kawaguchi R, et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium. *Anesthesia and Analgesia.* 2018;126(2):443–452. doi: 10.1213/ANE.0000000000002452 EDN: VIAJTN

17. Takahashi K, Yoshikawa Y, Kanda M, et al. Dexmedetomidine as a cardioprotective drug: a narrative review. *Journal of Anesthesia.* 2023;37:961–970. doi: 10.1007/s00540-023-03261-w EDN: ONEYNT

18. Kuptsova AM, Bugrov RK, Khabibrakhmanov II, et al. Role of α2-adrenoceptors in Rat Heart with the Model of myocardial Infarction. *J Chem Health Risks.* 2021;11(2):129–134. doi: 10.22034/jchr.2021.682031 EDN: GUPDYB

19. Mill JG, Stefanon I, Santos L, Baldo MP. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2011;44(9):890–898. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500096

20. Grin VK, Konoplyanko VA, Mikhailichenko VYu. Peculiarities of chronotropic response to the stress in rats with a model of myocardial infarction. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny.* 2006;7(1):102–104.

21. Kuptsova AM, Bugrov RK, Ziyatdinova NI, Zefrov TL. Langendorff-Isolated Rat Heart after Acute Experimental Myocardial Infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173(6):719–722. doi: 10.1007/s10517-022-05623-y EDN: ANEHGK

22. Kuptsova AM, Bugrov RK, Ziyatdinova NI, Zefirov TL. Peracute Myocardial Infarction: Features of the Influence of α2-Adrenoreceptor Stimulation on the Isolated Heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2024;176(3):315–320. doi: 10.1007/s10517-024-06015-0 EDN: HFBNXC

23. Kozlovskiy VI. The role of endothelium in vasodilation mediated by different subtypes of adrenoceptors. *Journal of the Grodno state medical university.* 2010;1:32–35. EDN: QAVKED

24. Nikulina NA, Dotsenko EA, Nerovnya AM, et al. Experimental myocardial infarction in rats: features of modeling and course within the first 48 hours after coronary artery ligation. *Problems of health and ecology.* 2020;2(64):91–96. doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-2-13 EDN: YFXOSR

ОБ АВТОРАХ

*** Купцова Анна Михайловна,** канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1;
ORCID: 0000-0002-3592-6589;
eLibrary SPIN: 3695-6970;
e-mail: anuta0285@mail.ru

Зиятдинова Нафиса Ильгизовна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4503-7451;
eLibrary SPIN: 6539-5350;
e-mail: nafisaz@mail.ru

Садыков Айзиряк Марселевич;
ORCID: 0009-0009-8302-3833;
eLibrary SPIN: 2136-1107;
e-mail: samow1995@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Anna M. Kuptsova,** Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
address: 18 Kremlevskaya st, unit 1, Kazan, Russia, 420008;
ORCID: 0000-0002-3592-6589;
eLibrary SPIN: 3695-6970;
e-mail: anuta0285@mail.ru

Nafisa I. Ziyatdinova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-4503-7451;
eLibrary SPIN: 6539-5350;
e-mail: nafisaz@mail.ru

Aiziriak M. Sadykov;
ORCID: 0009-0009-8302-3833;
eLibrary SPIN: 2136-1107;
e-mail: samow1995@mail.ru

Зефиров Тимур Львович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9557-1639;
eLibrary SPIN: 5267-1350;
e-mail: zefirovtl@mail.ru

Timur L. Zefirov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9557-1639;
eLibrary SPIN: 5267-1350;
e-mail: zefirovtl@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS645388 EDN: JXARCC

Возможности контроля безопасности антиаритмической терапии: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Н.В. Ененков, С.В. Селезнев, А.В. Щулькин, С.П. Филоненко, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Антиаритмическая терапия сопряжена с высоким риском развития побочных эффектов, среди которых выделяют экстракардиальные и кардиальные (в т.ч. проаритмические) осложнения, а также осложнения, связанные с межлекарственными взаимодействиями. В настоящее время для контроля безопасности при приёме антиаритмических препаратов (ААП) проводят мониторинг параметров электрокардиограммы, функций печени, почек, щитовидной железы и лёгких, а также выявление кардиологической патологии, в т.ч. скрытых нарушений проводящей системы сердца (например, синдром врождённого удлинения интервала *Q–T*). Однако данные подходы не всегда позволяют избежать нежелательных лекарственных реакций. Проводился отбор литературы по базам данных PubMed и eLibrary в период с января 2019 по декабрь 2024 года (в ряде случаев, в связи с ограниченным количеством источников, диапазон увеличивался). Глубина поиска источников — с 1979 по 2024. В настоящем обзоре представлены современные подходы к контролю безопасности наиболее часто назначаемых в клинической практике ААП IC класса (пропафенон, лаппаконитина гидробромид и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин), а также III класса (амиодарон и соталол). Описаны перспективы применения терапевтического лекарственного мониторинга ААП и оценки генных полиморфизмов.

Ключевые слова: побочные эффекты; безопасность; антиаритмические препараты; пропафенон; лаппаконитина гидробромид; амиодарон; соталол; терапевтический лекарственный мониторинг.

Как цитировать:
Ененков Н.В., Селезнев С.В., Щулькин А.В., Филоненко С.П., Якушин С.С. Возможности контроля безопасности антиаритмической терапии: современное состояние проблемы (обзор литературы) // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 230–239. DOI: 10.17816/CS645388 EDN: JXARCC

Рукопись получена: 11.01.2025 **Рукопись одобрена:** 22.06.2025 **Опубликована online:** 26.06.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS645388 EDN: JXARCC

Safety Monitoring of Antiarrhythmic Therapy: Current State of the Problem A Review

Nikita V. Enenkov, Sergey V. Seleznev, Aleksey V. Shchulkin, Sergey P. Filonenko, Sergey S. Yakushin

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Antiarrhythmic therapy is associated with a high risk of adverse effects, including extracardiac and cardiac (particularly proarrhythmic) complications, as well as events related to drug–drug interactions. Currently, safety monitoring during treatment with antiarrhythmic drugs (AADs) includes electrocardiographic surveillance and assessment of hepatic, renal, thyroid, and pulmonary function, along with screening for underlying cardiac pathology, including latent conduction system disorders (eg, congenital long QT syndrome). However, these measures do not always prevent adverse drug reactions. A search was conducted in PubMed and eLibrary for the period from January 2019 through December 2024 (in some cases, because of the limited number of sources, the range was extended). The total search depth spanned 1979–2024. This review summarizes contemporary approaches to safety monitoring for the most commonly prescribed AADs in clinical practice, including class IC agents (propafenone, lappaconitine hydrobromide, and diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine) and class III agents (amiodarone and sotalol). Prospects for implementing therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing of AADs are also discussed.

Keywords: adverse effects; patient safety; anti-arrhythmia agents; propafenone; lappaconitine hydrobromide; amiodarone; sotalol; therapeutic drug monitoring.

To cite this article:
Enenkov NV, Seleznev SV, Shchulkin AV, Filonenko SP, Yakushin SS. Safety Monitoring of Antiarrhythmic Therapy: Current State of the Problem A Review. *CardioSomatics.* 2025;16(2):230–239. DOI: 10.17816/CS645388 EDN: JXARCC

Submitted: 11.01.2025 **Accepted:** 22.06.2025 **Published online:** 26.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия нарушений сердечного ритма относится к одной из ключевых проблем современной кардиологии [1]. Важная роль в симптоматической и профилактической терапии аритмий отводится антиаритмическим препаратам (ААП). Кроме того, некоторые ААП могут предупреждать развитие жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [2]. С каждым годом растёт частота применения ААП. Согласно результатам исследования, проведённого в США, частота назначения ААП с 2004 по 2016 год утроилась за счёт увеличения частоты назначений амиодарона и соталола [3]. Аналогичные результаты были получены в Дании, где продемонстрирован рост применения ААП на 16% за 19 лет, главным образом за счёт увеличения частоты использования амиодарона [4].

Применение ААП всегда сопровождается высоким риском развития побочных эффектов, среди которых выделяют три группы: экстракардиальные и кардиальные (в том числе проаритмические) осложнения, а также осложнения, связанные с межлекарственными взаимодействиями [5]. Поскольку многие ААП обладают узким терапевтическим диапазоном [6], относительная передозировка может возникать вследствие индивидуальных особенностей биотрансформации лекарственных веществ, изменения метаболизма вследствие лекарственных взаимодействий, нарушения выведения лекарственных препаратов на фоне дисфункции почек. На этом фоне риск нежелательных лекарственных реакций может существенно повышаться. Так, в исследовании ГРОЗА (2020) продемонстрировано развитие брадиаритмий вследствие относительной передозировки препаратов с брадикардитическим действием [7]. Кроме того, в исследовании F. Wang и соавт. зафиксировано, что в период с января 2016 года по июнь 2022 года в базе данных FAERS было зарегистрировано 70 100 нежелательных явлений, связанных с ААП, и 177 896 сообщений о нарушениях сердечного ритма, то есть о возможном проаритмогенном эффекте [8]. Однако, несмотря на предпринимаемые меры по контролю безопасности антиаритмической терапии, далеко не во всех случаях удаётся избежать развития нежелательных лекарственных реакций.

Целью настоящего обзора является анализ данных литературы о частоте встречаемости побочных эффектов наиболее часто назначаемых в клинической практике ААП — классов IC и III, — а также способах контроля безопасности антиаритмической терапии.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проводился отбор литературы по базам данных PubMed и eLibrary в период с января 2019 по декабрь 2024 года (в ряде случаев, в связи с ограниченным количеством источников, диапазон увеличивался). Глубина поиска источников — с 1979 по 2024 год.

Поиск литературы включал два этапа: оценка побочных эффектов ААП (а также частоты их возникновения) и подходы к оценке безопасности ААП. Для поиска использовались следующие ключевые слова: побочные эффекты (side effects), безопасность (safety), антиаритмические препараты (antiarrhythmic drugs), пропафенон (propafenone), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine), лаппаконитина гидробромид (lappaconitine hydrobromide), амиодарон (amiodarone), соталол (sotalol), терапевтический лекарственный мониторинг (therapeutic drug monitoring).

Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках.

Критерии невключения: тезисы конференций, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг.

Всего было получено 306 статей из двух баз данных онлайн: PubMed (*n*=213) и eLibrary (*n*=93). Удалено 105 дубликатов. После оценки названия и аннотации статей 68 работ были исключены. Полные тексты остальных 133 статей были получены и тщательно проверены. Из них только 58 статей, в результате консенсуса всех авторов настоящего обзора, были отобраны для включения в данное исследование (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В Российской Федерации наиболее часто используются ААП классов IC, II и III. В данной статье мы остановимся

Таблица 1. Количество найденных публикаций, касающихся безопасности антиаритмической терапии, в базах данных PubMed и eLibrary
Table 1. Number of publications found regarding the safety of antiarrhythmic therapy in the PubMed and eLibrary databases

Ключевые слова	Антиаритмическая терапия	Пропафенон	Этацизин[1]	Лаппаконитина гидробромид	Амиодарон	Соталол
Побочные эффекты	14/3	17/4	5/2	5/2	134/15	22/5
Контроль безопасности	3/2	23/4	4/2	5/2	41/4	6/2
Терапевтический лекарственный мониторинг	1/1	4/4	0	0	20/5	2/1

Примечание. Формат записи X/У, где X — количество найденных публикаций, У — количество отобранных публикаций для написания обзора.

на побочных эффектах и контроле безопасности применения следующих лекарственных препаратов: пропафенон, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этацизин®[1], АО Олайнфарм, Латвия), лаппаконитина гидробромид, амиодарон, соталол.

Антиаритмические препараты IC класса

Препараты IC класса являются сильными ингибиторами быстрых натриевых каналов в мембранах рабочих кардиомиоцитов. Они противопоказаны пациентам, имеющим органические изменения в миокарде, к которым относят сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (менее 40%); острый коронарный синдром, инфаркт миокарда в анамнезе, недавний инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) и выраженную гипертрофию левого желудочка (утолщение стенок более 14 мм). Стоит отметить, что артериальная гипертензия без выраженной гипертрофии левого желудочка не является противопоказанием к назначению препаратов данного класса [9].

Пропафенон

Пропафенон — препарат IC класса, который используется как в Российской Федерации, так и в международной практике. Экстракардиальные побочные эффекты пропафенона включают головокружения (до 15%), которые являются общим побочным класс-эффектом ААП IC класса, желудочно-кишечные расстройства (до 10–12%) и металлический привкус во рту (до 8%) [5]. Кроме того, описаны эпизоды обмороков на фоне приёма пропафенона [10]. К кардиальным побочным эффектам пропафенона относят проаритмические осложнения, включая индукцию синусовой брадикардии (до 10%), фибрилляции/трепетания предсердий (до 9%), желудочковой тахикардии (до 10%), в том числе полиморфной веретенообразной (torsades de pointes, TdP) [11]. Кроме того, данный ААП приводит к снижению сократимости миокарда и нарушению внутрижелудочковой проводимости за счёт ухудшения проводимости в системе Гиса–Пуркинье (см. табл. 1). Показано, что среднее время развития проаритмогенного эффекта от начала приёма составило 112 дней [8].

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин относится к отечественным ААП IC класса. К наиболее частым экстракардиальным побочным эффектам препарата относят неврологические расстройства (головокружения у 10% пациентов, иногда диплопия), а также желудочно-кишечные расстройства (до 5%) [5]. Кардиальные побочные эффекты включают проаритмические осложнения (7–28%) [12], снижение сократимости миокарда и нарушение внутрижелудочковой проводимости (табл. 2).

Лаппаконитина гидробромид

Лаппаконитина гидробромид также является отечественным ААП. Его применение ассоциировано с высоким риском развития как кардиальных (брадикардия, экстрасистолии и др.), так и экстракардиальных побочных эффектов (нарушение аккомодации у 47% пациентов, головокружение у 42%, головная боль у 13%, диспепсические явления у 6% и др.). По данным С.Ф. Соколова, частота нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих этот ААП, в общей популяции составляет 31,2% [13]. Однако в доступной литературе нет данных о частоте встречаемости проаритмических осложнений на фоне терапии лаппаконитина гидробромидом.

Контроль безопасности антиаритмических препаратов IC класса

К классическим методам контроля безопасности терапии при назначении ААП IC класса относится контроль параметров электрокардиограммы (ЭКГ) через 3 дня после назначения, и далее каждые 6 месяцев [14]. При появлении на ЭКГ атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) II степени и выше, признаков нарушения внутрижелудочковой проводимости (ВЖП, расширение комплекса *QRS* >20%), удлинения интервала *P–Q* >50% по сравнению с исходными значениями, а также при урежении частоты сердечных сокращений менее 50 в минуту необходимо уменьшить дозу препарата или рассмотреть вопрос о его отмене [15]. Кроме того, за счёт метаболизма ААП

Таблица 2. Кардиальные побочные эффекты антиаритмических препаратов IC класса [5, 12, 13]
Table 2. Cardiac side effects of antiarrhythmic drugs class 1C [5, 12, 13]

Антиаритмический препарат	Брадиаритмия	ФП/ТП	ЖТ	TdP	Снижение сократимости	Нарушение ВЖП
Пропафенон	0,7–10%	0–9%	0–10%	НД	+	+
Этацизин®	2%	НД	НД	НД	+	+
Лаппаконитина гидробромид	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ЖТ — желудочковая тахикардия, TdP — *torsades de pointes*, ВЖП — внутрижелудочковая проводимость, НД — нет данных.

[1] Торговое название лекарственного средства.

IC класса в печени важно контролировать её функции (уровень активности трансаминаз).

Согласно консенсусному документу Европейской ассоциации кардиологов и фармакологов (2018), для ААП IC класса предикторами повышенного риска желудочковой проаритмии являются следующие клинические признаки:

- нарушение ВЖП (исходная ширина комплекса *QRS* >120 мс);
- структурные заболевания сердца;
- дисфункция левого желудочка (фракция выброса <40%);
- тахиаритмия с быстрым желудочковым ответом;
- высокая доза препарата или быстрое увеличение дозы;
- желудочковые тахиаритмии в анамнезе;
- одновременное лечение препаратами с отрицательным инотропным действием [7].

Антиаритмические препараты III класса

ААП III класса являются преимущественно блокаторами калиевых каналов, увеличивают продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период, что проявляется на ЭКГ в виде удлинения интервала *Q–T* [5].

Амиодарон

Амиодарон представляет собой йодированное производное бензофурана со структурой, сходной с гормонами щитовидной железы [16]. Данный ААП обладает широким спектром побочных эффектов. Профиль экстракардиальных побочных эффектов намного выше, поскольку амиодарон обладает высокой липофильностью и накапливается в жировой ткани, а также в органах с высокой перфузией, таких как печень, лёгкие, селезёнка или кожа (табл. 3). Нежелательные лекарственные реакции чаще отмечаются при длительной терапии и приёме высоких доз. Таким образом, при приёме амиодарона обязателен тщательный мониторинг побочных эффектов [17].

Кардиальные побочные эффекты амиодарона включают брадикардию, АВ-блокаду, удлинение интервала *Q–Tc*. Риск TdP низок (<0,5%), вероятно, из-за бета-блокирующего и кальций-блокирующего эффектов препарата (табл. 4). Большинство экстракардиальных побочных эффектов связаны с кумулятивной дозой и иногда могут быть обратимыми при отмене препарата. По данным F. Wang и соавт., именно приём амиодарона инициирует широчайший спектр нарушений сердечного ритма. Кроме того, среднее время развития проаритмогенного эффекта от начала приёма составило 46 дней [8].

В лёгких на фоне терапии амиодароном могут развиваться интерстициальный пневмонит, лёгочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром. Изменения в лёгких, связанные с воздействием данного препарата, получили название «амиодароновое лёгкое» [20]. При спирометрии наблюдаются рестриктивные изменения (снижение жизненной ёмкости лёгких), а также наблюдается снижение диффузионной способности лёгких. Факторы риска лёгочной токсичности включают: недавно перенесённое кардиоторакальное хирургическое вмешательство, пожилой возраст, высокая суммарная доза препарата (более 400 мг/сут), длительность терапии более 6 месяцев [21, 22].

Амиодарон оказывает токсическое воздействие на щитовидную железу, поскольку представляет собой соединение, богатое йодом (37,3% его молекулярной массы). Пероральная терапия в низких дозах (200 мг в день) может увеличить суточное потребление йода в 50–100 раз. Амиодарон ингибирует превращение тироксина

Таблица 3. Побочные эффекты амиодарона [6, 18, 19]
Table 3. Side effects of amiodarone [6, 18, 19]

Побочное действие	Частота
Микроотложения в роговице	>90%
Оптическая нейропатия/неврит	<1–2%
Гипотиреоз	5–10%
Гипертиреоз	0,9–10%
Фоточувствительность	25–75%
Изменение цвета кожи на сине-серый	4–9%
Лёгочная токсичность	1–17%
Повышенный уровень активности печёночных ферментов	15–30%
Гепатит и цирроз печени	<3%
Тремор и атаксия	3–35%
Периферическая нейропатия	0,3%
Брадикардия и АВ-блокада	3–5%
TdP	<1%
Артериальная гипотония (при внутривенном введении)	15–26%

Примечание. TdP — torsades de pointes, АВ — атриовентрикулярная.

Таблица 4. Кардиальные побочные эффекты антиаритмических препаратов III класса [5, 8, 40]
Table 4. Cardiac side effects of antiarrhythmic drugs class III [5, 8, 40]

Антиаритмический препарат	Брадиаритмия	ФП/ТП	ЖТ	TdP	Снижение сократимости	Нарушение ВЖП
Амиодарон	3–20%	НД	НД	0,7–1,5%	↓	↓
Соталол	1,5–17,1%	НД	НД	0,2–23,6%	↓	↓

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ЖТ — желудочковая тахикардия, TdP — *torsades de pointes*, ВЖП — внутрижелудочковая проводимость, НД — нет данных.

в трийодтиронин за счёт взаимодействия с йодтирониндейодиназами, а также нарушает проникновение тиреоидных гормонов в клетки [23]. Более ранние оценки предполагали, что общая частота дисфункции щитовидной железы, вызванной амиодароном, колеблется от 2 до 24% [24, 25]. В более поздних обзорах литературы отмечается, что гипотиреоз встречается у 5–10% пациентов, принимающих амиодарон, а гипертиреоз — у 0,9–10% [26]. Эти различия могут отражать преобладание более консервативных режимов дозирования препарата в последние годы.

Были предложены различные алгоритмы мониторинга функции щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон. Для выявления существовавшего до начала терапии заболевания щитовидной железы важны тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Ряд авторов рекомендует оценивать концентрации сывороточных тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина [27], другие предлагают также оценивать антитела к тиреопероксидазе, которые обычно ассоциируются с тиреоидитом Хашимото [28]. Примечательно, что имеются отличия между значениями тестов, отражающих функцию щитовидной железы до и после 3 месяцев от начала терапии амиодароном (табл. 5).

При наличии нормальных исходных значений данных показателей необходимо контролировать концентрацию тиреотропного гормона в сыворотке каждые 6 месяцев [29].

Фототоксические реакции — наиболее распространённый побочный эффект терапии амиодароном, возникающий у 25–75% пациентов при длительном лечении. Они появляются в среднем через 4 месяца терапии амиодароном и имеют типичный эритематозный или экзематозный вид с сопутствующим зудом в местах, подверженных воздействию солнечных лучей, обычно на руках, лице и шее. Симптомы начинаются через несколько минут после воздействия солнечного света, продолжаются до 24 часов и проходят примерно через 48 часов, но в некоторых случаях сохраняются до 72 часов [30].

Амиодарон может вызывать отложение микропреципитатов в роговице, неврит зрительного нерва и его атрофию с потерей зрения. В исследовании L. Johnson и соавт. было показано, что более чем у 10% пациентов в начальной стадии амиодарон-ассоциированной оптической нейропатии никаких визуальных симптомов не отмечается [31]. Считается, что офтальмологические обследования в течение первых 12 месяцев и, особенно, в течение 4 месяцев после начала приёма амиодарона должны улучшить раннее выявление амиодарон-ассоциированной оптической нейропатии [32].

Влияние амиодарона на печень варьируется от бессимптомного повышения уровня активности трансаминаз (25%) до тяжёлого поражения печени (1–3%). Механизм повреждения печени амиодароном неясен, можно предположить, что он связан с иммуноопосредованным повреждением гепатоцитов. Крупное ретроспективное когортное исследование показало, что применение амиодарона может быть ассоциировано со злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных желчных протоков дозозависимым образом [32]. Они встречаются чаще в случаях наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические заболевания печени (цирроз, гепатит С, гепатит В) [32]. Кроме того, при длительном приёме амиодарона имеется риск возникновения опухолевых заболеваний (кожи, лёгких), особенно у мужчин, что связывают с высокой дозой препарата [33].

В литературе описаны случаи острого панкреатита, ассоциированного с приёмом амиодарона, однако точный механизм его развития неизвестен. Предполагаемые причины включают прямую токсичность амиодарона и его метаболита (N-дезэтиламиодарон). В описанных клинических случаях улучшение отмечалось после отмены препарата [35, 36].

Кроме того, амиодарон может вызывать повышение концентрации креатинина за счёт частичного ингибирования системы переносчиков органических катионов в почечных канальцах.

Большинство указанных состояний, за исключением злокачественных опухолей, обратимы, и симптомы улучшаются при отмене препарата.

Контроль безопасности амиодарона

Рекомендуется проводить оценку ЭКГ (первые 3 дня приёма; затем через 1 и 4 недели, далее каждые 6 месяцев), рентгенографии органов грудной клетки (один раз в 6 месяцев или при появлении у пациента симптомов нарастания одышки и кашля), функций щитовидной железы (один раз в 6 месяцев). Кроме того, с целью профилактики развития фототоксических реакций рекомендуется избегать

Таблица 5. Влияние амиодарона на функцию щитовидной железы [29]
Table 5. Effect of amiodarone on the thyroid system [29]

Гормон	Ранние эффекты (≤ 3 месяцев)	Поздние эффекты (>3 месяцев)
Общий и свободный T_4	Увеличение на 50% от ВГН	Увеличение на 20–40% ВГН
T_3	В пределах нормы	В пределах нормы
rT_3	Увеличение на 200% ВГН	Увеличение на 150% ВГН
ТТГ	Увеличение на 20–50% ВГН	В пределах нормы

Примечание. T_4 — тироксин, T_3 — трийодтиронин, rT_3 — рецепторы к трийодтиронину, ТТГ — тиреотропный гормон, ВГН — верхняя граница нормы.

длительного пребывания на солнце (или же пользоваться солнцезащитными средствами). Ежегодный осмотр окулиста необходим с целью выявления значительных отложений в роговице либо развития нарушений зрения [14].

Соталол

Соталол по классификации M. Vaughan Williams относят к ААП III класса [37]. Профиль побочных эффектов соталола обусловлен механизмами его действия как в качестве блокатора калиевых каналов, так и в качестве некардиоселективного β-адреноблокатора. Экстракардиальные эффекты включают развитие гипотонии (20%), бронхоспазма (7%), нарушения сна (8%), желудочно-кишечных расстройств (6%), феномена Рейно (2%) [5].

К кардиальным побочным эффектам относят развитие брадикардии (до 17,1%), TdP (до 23,6%). Доказано, что удлинение интервала *Q–T* на фоне приёма соталола напрямую связано с его концентрацией в сыворотке крови [38] и чаще наблюдается при внутривенном введении. Проаритмический эффект соталола наиболее выражен при низкой частоте сердечных сокращений, что приводит к увеличению риска TdP у пациентов с синусовой брадикардией. В исследовании PAFAC у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне приёма соталола TdP развивалась у 1% больных [39]. Проаритмия, вероятно, является причиной роста смертности при терапии соталолом у пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка [40]. Риск развития TdP возрастает у женщин при высоких дозах препарата (>320 мг/сут), а также у пациентов с брадикардией, исходной длиной интервала *Q–Tc* >450 мс, электролитными нарушениями (гипокалиемией и гипомагниемией), тяжёлой левожелудочковой недостаточностью, получающих препараты, удлиняющие интервал *Q–T*, или с синдромом врождённого удлинённого интервала *Q–T*. Показано, что среднее время развития проаритмогенного эффекта от начала приёма составило 64 дня [8].

Контроль безопасности соталола

Рекомендуется проводить оценку ЭКГ: перед назначением данного ААП, затем первые 3 дня приёма; затем через 1 и 4 недели, далее каждые 6 месяцев [14]. Кроме того, необходимо каждые 3–6 месяцев оценивать концентрации креатинина, магния и калия в сыворотке крови, так как соталол имеет преимущественно почечную экскрецию [41]. Так, в исследовании A. Rabatin показано, что приём соталола два раза в день у пациентов с хронической болезнью почек увеличивает частоту проаритмических осложнений [42].

Согласно консенсусному документу Европейской ассоциации кардиологов и фармакологов (2018), для ААП III класса предикторами повышенного риска желудочковой проаритмии являются:

- интервал *Q–Tc* >460 мс;
- брадикардия (частота сердечных сокращений <50 в минуту);
- удлинение *Q–Tc* на фоне терапии (>550 мс или >25%);
- структурные заболевания сердца;
- гипокалиемия или гипомагниемия;
- снижение функции почек;
- высокая доза препарата или быстрое увеличение дозы;
- проаритмии в анамнезе [7].

К сожалению, классические подходы к контролю безопасности при назначении ААП, основанные на оценке параметров ЭКГ, функций печени, почек, щитовидной железы и лёгких, а также на выявлении сердечной патологии (например, синдрома удлинения интервала *Q–Tc*), не всегда позволяют избежать нежелательных лекарственных реакций.

Перспективные методы контроля безопасности антиаритмической терапии

К перспективным подходам к контролю безопасности ААП можно отнести терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — назначение лекарственный препаратов под контролем их концентрации в сыворотке крови для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии [43, 44]. Тем более, что некоторые ААП имеют узкий терапевтический диапазон (разница между эффективной терапевтической и токсической дозами невелика) [7]. В настоящее время известен терапевтический диапазон концентрации прокаинамида (4–12 мкг/мл) [45], амиодарона (500–2000 нг/мл) [46], пропафенона (40–3000 нг/мл) [47] и соталола (1–3 мкг/мл) [45].

Роль ТЛМ для контроля антиаритмической терапии продемонстрирована Y. Gui и соавт. [48]. Показано, что ТЛМ необходим для оптимального назначения ААП при лечении нарушений ритма сердца и предотвращения развития побочных эффектов.

Терапевтический лекарственный мониторинг амиодарона

В доступной литературе данные об эффективности ТЛМ амиодарона противоречивы. Метаанализ A. Jorgensen и соавт. показал, что антиаритмический эффект амиодарона не коррелирует с концентрацией в крови, и рутинное использование ТЛМ в поддерживающей терапии является спорным [49]. В метаанализе E. Hrudikova Vyskocilova и соавт. указывается, что концентрация амиодарона в плазме в диапазоне от 0,5 до 2,5 мг/л, по-видимому, является наиболее безопасной [50].

Терапевтический лекарственный мониторинг пропафенона

Считается, что одной из причин различий антиаритмической эффективности пропафенона у пациентов являются генетические полиморфизмы [51]. В работе K. Doki и соавт. показано, что антиаритмическая эффективность пропафенона связана с его максимальной концентрацией, а также — с влиянием гаплотипа B промотора гена *SCN5A* [52]. Кроме того, в исследовании отмечено, что риск

развития побочных эффектов на фоне терапии пропафеноном связан с низкой активностью *CYP2D6* [53].

Исследования, сосредоточенные на специфических аллелях *CYP2D6* и концентрациях препарата пропафенон, продемонстрировали, что «слабые метаболизаторы» *CYP2D6* имели более высокие концентрации препарата [54, 55]. В исследовании L. Siddoway показано, что повышенный риск неврологических побочных эффектов при приёме пропафенона связан с его низким метаболизмом по сравнению с «быстрыми метаболизаторами» [56].

Таким образом, назначение пропафенона под контролем концентрации может помочь выявить нарушения метаболизма, увеличить эффективность и безопасность терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг соталола

В доступной литературе имеются ограниченные данные о роле ТЛМ при терапии соталолом. Считается, что данным метод может быть полезен у пациентов с тяжёлой почечной дисфункцией для контроля безопасности и определения режима дозирования препарата [57].

В доступной литературе данные о ТЛМ диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина и лаппаконитина гидробромида отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ААП обладают широким спектром побочных эффектов, среди которых выделяют кардиальные (в том числе проаритмические), экстракардиальные и связанные с межлекарственными взаимодействиями. Предикторами побочных эффектов ААП IC, III классов являются заболевания печени и почек, структурные поражения сердца, скрытые нарушения проводящей системы сердца, генные полиморфизмы.

Классические подходы к контролю безопасности ААП (контроль ЭКГ, гормонов щитовидной железы, электролитов, функции печени и почек) не всегда бывают эффективными в клинической практике. К перспективным методам прогноза побочных эффектов ААП относится ТЛМ и оценка полиморфизмов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.В. Селезнев, А.В. Щулькин, С.С. Якушин — идея исследования, обсуждение результатов, финальное редактирование текста; С.В. Селезнев, С.П. Филоненко, Н.В. Ененков — обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; Н.В. Ененков — поиск и отбор источников, написание статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.V. Seleznev, A.V. Shchulkin, S.S. Yakushin: conceptualization, validation, writing—review & editing; S.V. Seleznev, S.P. Filonenko, N.V. Enenkov: validation, writing—original draft, writing—review & editing; N.V. Enenkov: investigation, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Korshikova AA, Pereverzeva KG, Yakushin SS. Dynamics of prescribing antithrombotic therapy to patients with atrial fibrillation hospitalized for myocardial infarction in 2016-2021. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald.* 2023;31(3):405–414. doi: 10.17816/PAVLOVJ109417 EDN: MNALHT

2. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, et al. β-Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials BMC. *Cardiovasc Disord.* 2013;13(13):52. doi: 10.1186/1471-2261-13-52 EDN: YDMJBZ

3. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in antiarrhythmic drug use among patients in the United States between 2004 and 2016. *Circulation.* 2020;141(11):937–939. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109 EDN: VXWLNA

4. Poulsen CB, Damkjær M, Løfgren B, Schmidt M. Trends in antiarrhythmic drug use in Denmark over 19 years. *Am J Cardiol.* 2020;125(4):562–569. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009 EDN: WSBYUU

5. Tarasov AV. Safety issues of antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum.* 2014;16(10):44–49. EDN: SXCNNF

6. Dan GA, Martinez-Rubio A, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731–732. doi: 10.1093/europace/eux373 EDN: YHLLBJ

7. Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald.* 2020;28(2):153–163. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282153-163 EDN: AODSPJ

8. Wang F, Zhou B, Sun H, Wu X. Proarrhythmia associated with antiarrhythmic drugs: a comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2023;14:1170039. doi: 10.3389/fphar.2023.1170039 EDN: KVNSQG
9. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, et al. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):1490–1500. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.018
10. Mansourati J, Khattar P. Benefit and concern about the "pill-in-the-pocket". *J Med Liban.* 2013;61(2):101–104. doi: 10.12816/0000410
11. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(15):214–233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905 EDN: QPZRVI
12. Mrochek AG, Gubar EN. The effectiveness of allapinin in patients with coronary artery disease with various rhythm disturbances. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;5(85):116–121. EDN: NYLQWN
13. Sokolov SF. Results of a clinical study of the drug allapinin and modern approaches to the treatment of patients with cardiac arrhythmias. *Bulletin of Arrhythmology.* 2011;64:60–70. EDN: OYEMQJ
14. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilyeva EYu, et al. 2020 clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 EDN: FUZAAD
15. Syrov AV, Pavlova TV. Antiarrhythmic medication propafenone: place in clinical practice (review). *Consilium Medicum.* 2019;21(12):112–117. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190724 EDN: RVRPJA
16. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240–254. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427
17. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(5):285–295. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005 EDN: YMAIHB
18. Medic F, Bakula M, Alfirevic M, et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat.* 2022;61(2):327–341. doi: 10.20471/acc.2022.61.02.20 EDN: JUFRPO
19. Cheung AT, Weiss SJ, Savino JS, et al. Acute circulatory actions of intravenous amiodarone loading in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):535–541. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00509-5
20. Sinopalnikov AI, Tikhomirov ES, Smirnov IP, Duganov VK, Kharlanov VD. The case of "amiodarone lung". *Pulmonology.* 1994;2:83–86. (In Russ.)
21. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamous NM, et al. Meta-analysis comparing the relative risk of adverse events for amiodarone versus placebo. *Am J Cardiol.* 2019;124(12):1889–1893. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.008
22. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA.* 2017;30:23–26. doi: 10.1097/01.JAA.0000524713.17719.c8
23. Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid.* 2005;15(8):835–840. doi: 10.1089/thy.2005.15.835
24. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.* 1997;126(1):63–73. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00009
25. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(1):175–183. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80098-0
26. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, et al. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(4):252–262. doi: 10.1016/j.tcm.2022.01.001 EDN: DHXZOL
27. Biddle JR. Amiodarone and thyroid function. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):653. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_part_1-199710150-00020
28. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706–714. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028
29. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007;298(11):1312–1322. doi: 10.1001/jama.298.11.1312
30. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit.* 2014;21(20):2369–2372. doi: 10.12659/MSM.890881
31. Johnson LN, Krohel GB, Thomas ER. The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(11):1477–1491.
32. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med.* 2012;125(5):447–553. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.020
33. Su VY, Hu YW, Chou KT, et al. Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer.* 2013;119(9):1699–1705. doi: 10.1002/cncr.27881
34. Lim YP, Lin CL, Lin YN, et al. Antiarrhythmic agents and the risk of malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts. *PloS One.* 2015;10(1):e0116960. doi: 10.1371/journal.pone.0116960
35. Chen YY, Chen CY, Leung KK. Acute pancreatitis and amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol.* 2007;3(6):975–977. doi: 10.3748/wjg.v13.i6.975
36. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, et al. Acute pancreatitis caused by amiodarone. *Eur J Emerg Med.* 2004;11(5):305–306. doi: 10.1097/00063110-200410000-00015
37. Singh JP, Blomström-Lundqvist C, Turakhia MP, et al. Dronedarone versus sotalol in patients with atrial fibrillation: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(6):589–597. doi: 10.1002/clc.24011 EDN: KRXHOR
38. Samanta R, Thiagalingam A, Turner C, et al. The Use of Intravenous Sotalol in Cardiac Arrhythmias. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1318–1326. doi: 10.1016/j.hlc.2018.03.017 EDN: YHZOAX
39. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1385–1394. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.015
40. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;28(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049
41. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149(1):1–156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193 EDN: VPOKXQ
42. Rabatin A, Snider MJ, Boyd JM, et al. Safety of Twice Daily Sotalol in Patients with Renal Impairment: A Single Center, Retrospective Review. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(3):2047. doi: 10.4022/jafib.2047
43. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38(11):1262–1277. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001 EDN: CSJMWR
44. Mylnikov PYu, Tranova Yu, Shchulkin AV, et al. Development and validation of hplc-ms/ms method for quantitative determination of metoprolol in blood plasma of patients. *Eruditio Juvenium.* 2022;10(4):361–372. doi: 10.23888/HMJ2022104361-372 EDN: VESREJ
45. Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(4):307–319. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00768.x EDN: EUDQYP
46. Baer DM. Critical values for therapeutic drug levels. *MLO: medical laboratory observer.* 2012;36(13 Suppl):9.
47. Hiji JT, Duff JH, Burgess ED. Clinical pharmacokinetics of propafenone. *Clin Pharmacokinet.* 1991;21(1):1–10. doi: 10.2165/00003088-199121010-00001 EDN: OKDFJP
48. Gui Y, Lu Y, Li S, Zhang M, et al. Direct analysis in real time-mass spectrometry for rapid quantification of five anti-arrhythmic drugs in human serum: application to therapeutic drug monitoring. *Sci Rep.* 2020;10(1):15550. doi: 10.1038/s41598-020-72490-w EDN: LRCCUL
49. Jorgensen AM, Hermann TS, Christensen HR, et al. Use of Therapeutic Drug Monitoring in Amiodarone Treatment: A Systematic Review of Recent Literature. *Ther Drug Monit.* 2023;45(4):487–493. doi: 10.1097/FTD.0000000000001079 EDN: XBYAUO
50. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(2):134–143. doi: 10.5507/bp.2017.016

51. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace.* 2016;18(4):568–571. doi: 10.1093/europace/ euv195
52. Doki K, Shirayama Y, Sekiguchi Y, et al. Optimal sampling time and clinical implication of the SCN5A promoter haplotype in propafenone therapeutic drug monitoring. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(10):1273–1279. doi: 10.1007/s00228-018-2541-2
53. Sunthankar SD, Kannankeril PJ, Gaedigk A, et al. Influence of CYP2D6 genetic variation on adverse events with propafenone in the pediatric and young adult population. *Clin Transl Sci.* 2022;15(7):1787–1795. doi: 10.1111/cts.13296 EDN: HSOWHZ
54. Doki K, Shirayama Y, Sekiguchi Y, et al. Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on peak propafenone concentration: no significant effect of CYP2D6*10. *Pharmacogenomics.* 2020;2:1279–1288. doi: 10.2217/pgs-2020-0105 EDN: AEYMKN
55. Morike K, Kivistö KT, Schaeffeler K, et al. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:104–110. doi: 10.1038/sj.clpt.6100473
56. Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB, et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation.* 1987;75:785–791. doi: 10.1161/01.cir.75.4.785
57. Neuvonen P, Elonen E, Tarssanen L. Sotalol intoxication, two patients with concentration-effect relationships. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1979;45:52–57. doi: 10.1111/j.1600-0773.1979.tb02360.x

ОБ АВТОРАХ

*** Ененков Никита Васильевич;**
адрес: Россия, 390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96;
ORCID: 0000-0001-7430-9359;
eLibrary SPIN: 5431-9170;
e-mail: enenckow2013@yandex.ru

Селезнев Сергей Владимирович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-4069-8082;
eLibrary SPIN: 4532-5622;
e-mail: sv.seleznev@gmail.com

Щулькин Алексей Владимирович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-1688-0017;
eLibrary SPIN: 2754-1702;
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Филоненко Сергей Павлович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6658-2072;
eLibrary SPIN: 1106-0648;
e-mail: dr.filonenko@gmail.com

Якушин Сергей Степанович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1394-3791;
eLibrary SPIN: 7726-7198;
e-mail: prof.yakushin@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Nikita V. Enenkov;**
address: 96 Stroykov st, Ryazan, Russia, 390026;
ORCID: 0000-0001-7430-9359;
eLibrary SPIN: 5431-9170;
e-mail: enenckow2013@yandex.ru

Sergey V. Seleznev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-4069-8082;
eLibrary SPIN: 4532-5622;
e-mail: sv.seleznev@gmail.com

Aleksey V. Shchulkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-1688-0017;
eLibrary SPIN: 2754-1702;
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Sergey P. Filonenko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6658-2072;
eLibrary SPIN: 1106-0648;
e-mail: dr.filonenko@gmail.com

Sergey S. Yakushin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1394-3791;
eLibrary SPIN: 7726-7198;
e-mail: prof.yakushin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS643236 EDN: RSHICA

Ключевые изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В.Н. Ларина[1], И.К. Скиба[1], Е.С. Щербина[1], А.А. Лукин[2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
[2] Диагностический клинический центр № 1, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) становится всё более актуальной проблемой в контексте глобального старения населения и определённых достижений системы здравоохранения. В статье анализируются ключевые изменения клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с ХСН, включая обновлённую классификацию и терапевтические подходы. Поиск литературных источников проведён в электронных базах данных Pubmed, Google Scholar, eLibrary.ru. Новая классификация направлена на улучшение профилактики ХСН, а не только на корректный выбор тактики терапии существующего заболевания. Обсуждается роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, а также освещается место нового антагониста минералкортикоидных рецепторов — финеренона. Обобщение последних исследований и экспертного опыта обеспечивает специалистов современными знаниями о лечении ХСН. Однако наиболее важный аспект обновлённых рекомендаций — превентивный подход, направленный на предотвращение развития ХСН. Актуальные данные могут быть полезны как для врачей первичного звена, так и для врачей, оказывающих медицинскую помощь в условиях стационара, врачей-исследователей и позволят повысить качество и улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; классификация; финеренон; квадротерапия; клинические рекомендации.

Как цитировать:
Ларина В.Н., Скиба И.К., Щербина Е.С., Лукин А.А. Ключевые изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 240–249. DOI: 10.17816/CS643236 EDN: RSHICA

Рукопись получена: 20.12.2024 **Рукопись одобрена:** 22.06.2025 **Опубликована online:** 26.06.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS643236 EDN: RSHICA

Key Updates in Clinical Guidelines for the Management of Patients With Chronic Heart Failure

Vera N. Larina[1], Ivan K. Skiba[1], Ekaterina S. Shcherbina[1], Andrei A. Lukin[2]

[1] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
[2] Diagnostic Clinical Center No. 1, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is an increasingly important issue in the context of global population aging and advances in health care. This article analyzes key updates in the clinical guidelines of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology for the management of patients with CHF, including revised classification and therapeutic approaches. A systematic search was conducted in PubMed, Google Scholar, and eLibrary.ru. The new classification emphasizes prevention of CHF rather than solely focusing on therapeutic strategies for established disease. The article discusses the roles of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors, angiotensin receptor–neprilysin inhibitors, and highlights the novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. A synthesis of recent studies and expert opinions provides clinicians with current evidence-based knowledge on the management of CHF. The most important aspect of the updated recommendations is the preventive approach aimed at reducing CHF incidence. These data may be useful for primary care physicians, hospital-based clinicians, and clinical researchers, contributing to improved quality and outcomes of patient care.

Keywords: heart failure; classification; finerenone; quadruple therapy; clinical guidelines.

To cite this article:
Larina VN, Skiba IK, Shcherbina ES, Lukin AA. Key Updates in Clinical Guidelines for the Management of Patients With Chronic Heart Failure. *CardioSomatics.* 2025;16(3):240–249. DOI: 10.17816/CS643236 EDN: RSHICA

Submitted: 20.12.2024 **Accepted:** 22.06.2025 **Published online:** 26.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается существенный рост численности людей пожилого и старческого возраста, что неизбежно сопровождается нарастанием смертности, основная причина которой — хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ)[1]. Сердечно-сосудистые заболевания составляют основу ХНИЗ, а завершающий этап большинства из них — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — комплексный синдром с неблагоприятным прогнозом, регистрируемый более чем у 64 млн человек в мире [1–3]. В настоящее время значительно расширилось понимание этиологии, патогенеза и подходов к лечению этой патологии, что нашло отражение в многочисленных публикациях и клинических рекомендациях. Определённые достижения наблюдаются в систематизации знаний о факторах риска ХСН, клинических проявлениях и причинах их прогрессирования в разные периоды течения сердечной недостаточности, ассоциированных с высокой вероятностью госпитализаций и негативного исхода, что способствовало обновлению классификации ХСН [4]. Знание последних достижений медицинской науки и практики, совершенствование подходов к раннему выявлению пациентов, особенно на этапе оказания первичной медицинской помощи, позволит улучшить стратегию лечения и профилактики декомпенсации ХСН.

ЦЕЛЬ

Проанализировать источники литературы с целью выявления изменений в текущих клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературных источников проведён в электронных базах данных Pubmed, Google Академия, eLibrary.ru. Обзор проводили по ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность, классификация, клинические рекомендации, финеренон, квадротерапия, heart failure, classification, finerenone, clinical guidelines, quadrotherapy. Изучены все работы, где указанные слова присутствовали в названии, ключевых словах или полном тексте публикации. Глубина поиска составила 10 лет. Изначально найдено около 20 000 источников, после чего последовательно удалены работы, не соответствующие теме исследования, дубликаты и неполнотекстовые версии статей. В итоговый анализ включены публикации, наиболее близко соответствующие анализируемой тематике, полные тексты которых доступны в открытых базах данных. Таким образом, в окончательный анализ вошёл 41 источник, из которых 3 — клинические рекомендации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременная диагностика синдрома сердечной недостаточности и ведение пациентов представляет собой сложную задачу, что обусловлено схожестью большинства симптомов и признаков (одышка, отёчный синдром, утомляемость и др.) с клиническими проявлениями множества хронических заболеваний, особенно у пациентов старшего возраста. Согласно данным метаанализа, основанного на данных, полученных при скрининговых эхокардиографических (ЭхоКГ) исследованиях, в среднем ХСН встречается в 4,2% случаев, то есть даже такой серьёзный синдром, как ХСН, диагностируется лишь в 1/2 случаев [5]. Согласно данным регистров, основные коморбидные сос-тояния у пациентов с ХСН: фибрилляция предсердий — 4–55%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 9–59%, артериальная гипертензия — 38–91%, хроническая болезнь почек (ХБП) — 6–60%, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) — 20–62%, хроническая обструктивная болезнь легких — 5–17% и онкологические заболевания — 0–16%, при этом встречаемость этих сопутствующих состояний отличалась в зависимости от фенотипа ХСН [со сниженной (ХСНснФВЛЖ) или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ)] [6].

В случае мультиморбидности наблюдается «маскирование» типичных симптомов и признаков ХСН, что затрудняет не только эффективность диагностики и лечения, но и ухудшает прогноз пациентов [7]. Многие пациенты с ХСН становятся маломобильными из-за физических ограничений, что усложняет проведение и своевременность визитов к врачу. У таких пациентов ухудшение состояния может наступать вне поля зрения системы здравоохранения, что делает невозможным оказание полного объема необходимой помощи и приводит к повторным госпитализациям в стационар. Не последнюю роль в течении ХСН играет вынужденная полипрагмазия, которая наблюдается более чем у 60% пациентов [8]. Более того, по данным O. Unlu и соавт., доля пациентов, одновременно принимающих 10 и более препаратов до госпитализации по поводу ХСН, составляет 42%, а после выписки из стационара их число достигает 55% [9]. Учитывая необходимость назначения квадротерапии у мультиморбидных пациентов, неизбежна полипрагмазия, тесно связанная со снижением приверженности лечению, а побочные эффекты лекарственных препаратов могут стать причиной полного отказа от их приема, что ведет к декомпенсации и ухудшению течения заболевания.

Продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями за последние десятилетия значительно выросла в связи с появлением новых и усовершенствованием имеющихся подходов к лечению ИБС (транслюминальная баллонная ангиопластика и чрескожные коронарные вмешательства), что обусловливает

[1] World Population Prospects 2019: highlights (ST/ESA/SER.A/423). New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019. Available from: https://www.un.org/ht/desa/world-population-prospects-2019-highlights

увеличение числа пациентов с ХСН. Кроме того, внутри этой когорты лиц все чаще встречаются пациенты с ХСН высокого функционального класса, что во многом обусловлено неуклонно прогрессирующим характером этого синдрома и мультиморбидностью с превалированием таких заболеваний, как ХБП, СД 2, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, онкологические и бронхолёгочные заболевания [10]. Сложившаяся в последние годы ситуация с неблагоприятным прогнозом (около 50% пациентов умирают в течение 5 лет от момента постановки диагноза) и высокой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения (более 1/2 всех расходов на оказание медицинской помощи пациентам с ХСН приходится на стационарный этап лечения) [3, 11–14] диктует необходимость поиска дополнительных возможностей для улучшения прогноза и повышения качества жизни пациентов.

Клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН регулярно обновляются. В 2021 г. Европейское общество кардиологов (ЕОК) опубликовало клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН и острой сердечной недостаточностью[2], в которых предложено новое определение и отдельно подчеркнуто, что ХСН — именно комплексный синдром, а не обособленное патологическое состояние, сопровождающееся определёнными симптомами (одышка, отёки лодыжек, чувство нехватки воздуха) и клиническими признаками (повышение центрального венозного давления, хрипы в легких, периферические отёки), развивающееся в результате структурных и/или функциональных нарушений сердца, которые приводят к повышению внутрисердечного давления и/или снижению сердечного выброса в момент физической нагрузки и/или в покое. Изменениям подверглась и классификация ХСН. С 2021 г. специалисты ЕОК рекомендуют разделять пациентов по фенотипам на основании ФВЛЖ на ХСНснФВЛЖ, ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (ХСНунФВЛЖ) и ХСНсФВЛЖ. Термин «ХСН с промежуточной ФВЛЖ» был заменен на ХСНунФВЛЖ с целью продемонстрировать близость этого фенотипа к фенотипу ХСНснФВЛЖ. Более того, критерии разделения ХСН по ФВЛЖ пересмотрены — значения ФВЛЖ для ХСНснФВЛЖ стали определять как ⩽40%, а для ХСНунФВЛЖ — от 41 до 49%. В тексте рекомендаций 2021 г. эксперты обращают внимание на тот факт, что пациенты с заболеваниями не сердечно-сосудистого происхождения, такими как анемия, бронхолёгочная патология, болезни щитовидной железы, печени, могут иметь симптомы и признаки, аналогичные сердечной недостаточности, но при отсутствии миокардиальной дисфункции они не соответствуют критериям ХСН. Однако следует учитывать, что такие заболевания могут сопутствовать и усиливать проявления уже имеющейся ХСН.

Существенные изменения коснулись и рекомендаций по медикаментозной терапии у пациентов с ХСН. В 2021 г. впервые предложено рутинно применять ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ2) у пациентов с ХСНснФВЛЖ. При разработке рекомендаций учтены результаты клинических исследований, показавших эффективность эмпаглифлозина и даппаглифлозина у пациентов с СД и ХСНснФВЛЖ, а также у пациентов с ХСНснФВЛЖ без СД [15, 16]. Большое внимание уделено формированию понятия квадротерапии ХСН, подразумевающего обязательное назначение многокомпонентной терапии, в которую включаются ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и иНГЛТ2. Позиции АРНИ в рекомендациях 2021 г. стали прочнее по сравнению с предыдущими — рекомендовано рассматривать применение АРНИ у пациентов с ХСНунФВЛЖ (класс IIb, уровень B) и у пациентов с ХСНснФВЛЖ (класс I, уровень B).

В 2023 г. благодаря завершившимся к этому времени многоцентровым клиническим исследованиям EMPEROR-Preserved и DELIVER стало возможным обосновать новые рекомендации по применению иНГЛТ2 у пациентов с ХСНсФВЛЖ, чему посвящено обновление клинических рекомендаций ЕОК от 2023 г. [17, 18]. В этой публикации, помимо новых доказательств и расширения показаний к применению иНГЛТ2 у пациентов с ХСНсФВЛЖ, представлена стратегия наиболее раннего назначения оптимальной медикаментозной терапии пациентам, госпитализированным по поводу декомпенсации ХСН. Также предложен тщательный мониторинг с повторными визитами к врачу амбулаторного этапа в первые 6 нед. после госпитализации и максимально быстрая титрация доз всех 4 групп лекарственных препаратов до целевых или максимально переносимых дозировок, включая иНГЛТ2 (табл. 1).

Стоит отметить, что в большинстве крупных контролируемых клинических исследований фенотип ХСНунФВЛЖ не изучался в отдельности, что привело к некоторым трудностям при формировании рекомендаций для пациентов с ХСНунФВЛЖ. В связи с этим как в 2021 г., так и на текущий момент рекомендации для этого фенотипа ХСН имеют более низкий уровень доказательности (IIbC), что, очевидно, требует дополнительного детального изучения с целью создания более актуальных рекомендаций [19].

Сложность синдрома ХСН и его многофакторное воздействие на системы организма требует адекватного терапевтического ответа со стороны лечащего врача. Такие часто сопутствующие ХСН заболевания, как ХБП и дефицит железа, также получили дополнительное внимание

[2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

Таблица 1. Рекомендации по применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка
Table 1. Recommendations for the use of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors in patients with chronic heart failure with a moderately reduced left ventricular ejection fraction

Рекомендации	Класс	Уровень
иНГЛТ2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) рекомендовано назначать пациентам с ХСНунФВЛЖ для снижения риска госпитализации при ХСН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.	I	A

Примечание. иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ХСНунФВЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

в обновлённых рекомендациях ЕОК, что обусловлено их высокой негативной значимостью на прогноз пациентов с ХСН [20, 21]. У пациентов с ХСН, ХБП и СД 2 предложено применять препарат финеренон — нестероидный селективный антагонист минералкортикоидных рецепторов [22, 23] (табл. 2).

Финеренон представляет собой производное дигидропиридина и, как эплеренон, является селективным средством, не влияющим на глюкокортикоидные, андрогеновые, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, в связи с чем наблюдается минимальное количество побочных эффектов (в частности, гиперкалиемии). Из-за высокой тропности к минералкортикоидным рецепторам финеренон блокирует синтез коллагена и интерстициального фиброза [24].

Применение финеренона в настоящий момент активно изучается. В исследовании O. Vardeny и соавт. [25] проведён вторичный анализ многоцентрового рандомизированного клинического исследования FINEARTS-HF, в котором изучено применение финеренона у пациентов с ХСНунФВЛЖ и ХСНсФВЛЖ. В исследование был включён 6001 человек. Цель исследования O. Vardeny и соавт. — определение частоты и предрасполагающих факторов развития гипер- и гипокалиемии, а также терапевтический эффект финеренона у этой группы пациентов, первичная конечная точка определялась как сумма случаев ухудшения течения ХСН или сердечно-сосудистой смерти. Участники исследования получали финеренон или плацебо, в группе финеренона отмечался более высокий риск увеличения уровня калия >5,5 ммоль/л (отношение рисков (ОР) 2,16 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,83–2,56]; p <0,001) и меньший риск снижения уровня калия <3,5 ммоль/л (ОР 0,46 [95% ДИ 0,38–0,56]; p <0,001) по сравнению с плацебо. Как низкие, так и высокие уровни калия ассоциированы с более высоким риском наступления первичной конечной точки в обеих группах. Тем не менее общий риск первичной конечной точки оказался ниже у пациентов, принимавших финеренон, в сравнении с плацебо, в том числе у тех, у кого отмечено повышение уровня калия >5,5 ммоль/л, что при тщательном наблюдении и своевременной корректировке дозы может дать полезный результат при применении этого препарата [26].

Таблица 2. Рекомендации для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек
Table 2. Recommendations for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с СД 2 и ХБП рекомендовано применение иНГЛТ2 с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН или сердечно-сосудистой смерти.	I	A
У пациентов с СД 2 и ХБП рекомендовано применение финеренона с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН.	I	A

Примечание. СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, ХБП — хроническая болезнь почек, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

У пациентов с ХСН и дефицитом железа, у которых сохраняются симптомы на фоне оптимальной медикаментозной терапии, рекомендовано применение внутривенных препаратов трёхвалентного железа [27] (табл. 3).

В том же году, когда опубликовано обновление клинических рекомендаций ЕОК от 2021 г.[3], международная группа исследователей провела работу, результатом которой стала статья — позиция экспертов по поводу

Таблица 3. Рекомендации по применению внутривенных препаратов железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа
Table 3. Recommendations for the use of intravenous iron supplements in patients with chronic heart failure and iron deficiency

Рекомендации	Класс	Уровень
Применение внутривенных препаратов железа рекомендовано пациентам с клиническими проявлениями ХСНснФВЛЖ и ХСНунФВЛЖ и дефицитом железа с целью облегчения симптомов и улучшения качества жизни.	I	A
Применение внутривенных препаратов железа должно быть рассмотрено у пациентов с клиническими проявлениями ХСНснФВЛЖ и ХСНунФВЛЖ и дефицитом железа с целью снижения риска госпитализаций по поводу ХСН.	IIa	A

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНснФВЛЖ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНунФВЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

[3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

универсального определения ХСН [27]. В публикации дано следующее определение: «Сердечная недостаточность — клинический синдром с текущими или известными ранее симптомами и/или признаками, вызванными структурными и/или функциональными изменениями (определяемыми как ФВЛЖ <50%, патологическое расширение камер сердца, E/E´ >15, умеренная/выраженная гипертрофия желудочков или умеренная/тяжелая клапанная обструкция или регургитация) и подтверждённый по меньшей мере одним из перечисленного: повышенный уровень натрийуретических пептидов, объективные свидетельства наличия системного или лёгочного застоя по данным визуализирующих методов (например, рентгенография органов грудной клетки или повышенное давление наполнения по данным ЭхоКГ) или гемодинамических измерений (например, катетеризация правых отделов сердца, лёгочной артерии) в покое или после провокации (например, физической нагрузкой)». Определение существенно изменилось и расширилось по сравнению с предыдущим. Такое определение подчёркивает многогранность синдрома ХСН, а также указывает на широкий спектр его проявлений, даёт представление об основных диагностических критериях. Отдельно стоит подчеркнуть, что включение в определение ХСН упоминания о повышении уровня натрийуретических пептидов позволяет «отделить» пациентов с ХСН от остальных пациентов с заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину.

Подобный подход успешно применяется у пациентов с ИБС, где один из критериев постановки диагноза «инфаркт миокарда» — повышенный уровень кардиоспецифических ферментов (тропонинов) [28]. Появление и признание значения натрийуретического пептида в качестве неотъемлемой части диагностических критериев ХСН позволяет совершенствовать процесс установки диагноза, а также добавляет важные числовые данные, которые возможно применять как в исследованиях, так и в ходе ведения пациента с ХСН. В предыдущем определении отсутствует упоминание о необходимости определения значения натрийуретических пептидов, оно ограничено лишь перечислением симптомов и признаков ХСН, что, по сути, приводило к тому, что врач мог полагаться только на субъективный опыт при постановке диагноза. Более того, такое определение точнее отражает суть патофизиологических и клинических процессов, происходящих при развитии ХСН, что позволит лучше понимать особенности течения синдрома и использовать эти данные в своей работе.

В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) «Хроническая сердечная недостаточность» от 2024 г.[4] в определение сердечной недостаточности впервые включена информация об увеличении уровня натрийуретических пептидов. Это изменение повышает точность и объективность определения ХСН, что необходимо для своевременной диагностики и ранней инициации терапии на амбулаторном этапе и в будущем может способствовать улучшению прогноза для пациентов с ХСН. Новое определение, предложенное экспертами РКО, описывает **ХСН как «клинический синдром, характеризующийся настоящими или предшествующими симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отёчность голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в лёгких, периферические отёки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов»** [29].

Помимо пересмотра определения ХСН, в новых клинических рекомендациях РКО представлена обновлённая классификация, отражающая актуальные тенденции в ведении таких пациентов. Для понимания предпосылок, побудивших к пересмотру имеющейся ранее классификации, необходимо обратиться к историческому контексту. Изначально классификация ХСН, предложенная в 1935 г., разработана с целью унификации клинического состояния пациентов, страдающих преимущественно ревматическими пороками сердца [30]. В то время это было прогрессивным шагом, поскольку классификация способствовала организации и наблюдению за такими пациентами. В настоящий момент стало ясно, что созданная ранее типология не учитывала многие клинические аспекты, а термины выглядели общими и могли трактоваться врачами по-разному. В связи с этим в 2002 г. проведена модернизация классификации: введены термины адаптивного и дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, а в качестве границы между нормальной и низкой ФВЛЖ принят показатель в 45%. Однако это решение имело свои недостатки: необходимость проведения нескольких ЭхоКГ-измерений, а также спорность величины 45% ФВЛЖ [30].

В настоящее время существенно изменился фенотип пациентов с ХСН, что обусловлено нарастанием числа пациентов старшего возраста, частой встречаемостью сопутствующей патологии в виде сочетания ИБС с артериальной гипертензией и СД, а также гериатрическими состояниями и синдромами [13, 31].

В исследовании ЭВКАЛИПТ, в котором приняли участие более 4300 пациентов в возрасте 65 лет и старше, было установлено, что гериатрический статус пациентов с ХСН значительно хуже по сравнению с пациентами без ХСН. У больных с ХСН отмечалась более высокая распространённость 13 из 15 исследованных гериатрических синдромов. Однофакторный регрессионный анализ показал, что ХСН увеличивает вероятность развития различных гериатрических синдромов в 1,3–1,9 раза [32].

Исследование А.Д. Изюмова и соавт., в котором приняли участие 149 пациентов со средним возрастом 77,68±7,43 года, показало, что синдром старческой астении выявлен более

[4] Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024.

чем у 1/2 пациентов (58,4%). При этом снижение когнитивного статуса значительно повышало не только распространённость этого синдрома, но и зависимость пациентов от посторонней помощи, а также ухудшало их питание [33].

Одно из субклинических проявлений ИБС, которое в последние годы широко освещается в литературных источниках, — кальцификация коронарных артерий, которая выявлена как независимый предиктор развития ХСН в среднем за 6,8 лет наблюдения. У пациентов с высоким уровнем коронарного кальция (>400 по шкале Агатстона), после учёта факторов риска, риск возникновения ХСН оказался в 4,1 раза выше (95% ДИ 1,7–10,1) по сравнению с пациентами, у которых уровень коронарного кальция варьировался от 0 до 10,5 [34]. В другом исследовании, включавшем 13 590 участников в возрасте от 45 до 64 лет, каждое увеличение толщины интимы-медиа сонной артерии на 1 стандартное отклонение ассоциировалось с повышением риска развития ХСН (ОР 1,20, 95% ДИ 1,16–1,25) в течение 20 лет, даже после учёта основных сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС [35].

Несмотря на усилия мирового сообщества по выработке единого подхода к диагностике ХСН и назначению соответствующей терапии, в клинической практике сохраняется проблема несоблюдения рекомендаций. В исследовании Ю.М. Лопатина и соавт. показано, что при достаточной частоте динамического наблюдения объём лабораторного и инструментального обследования, определённый клиническими рекомендациями, не соблюдается в условиях реальной клинической практики. Так, вдвое реже рекомендованной частоты проводилась ЭхоКГ и рентгенография органов грудной клетки, тест шестиминутной ходьбы исходно проведён только у 63% пациентов, мозговой натрийуретический гормон измерялся всего у 1% (10 пациентов) лиц изучаемой когорты [36].

Исследование, проведённое в Московской области, показало, что лишь 79% пациентов с ХСН получали БАБ, а диуретики назначались только 61,6% пациентов, что ниже, чем в европейских исследованиях [37]. Более поздние данные из исследовательских центров нескольких городов России демонстрируют улучшение показателей (81,42% пациентов принимали БАБ), однако эти цифры всё ещё уступают европейским показателям (88,9% по исследованию ESC-HF-LT) [38].

Таким образом, учитывая существующие пробелы в диагностике и терапии ХСН, новая классификация призвана сместить акцент на профилактику и упреждающие меры, направленные на предотвращение развития ХСН, а не только на лечение уже проявившейся патологии (табл. 4). Это подчёркивает необходимость интеграции профилактических стратегий в клиническую практику для улучшения исходов у пациентов.

В рамках нового подхода к систематизации ХСН авторы предлагают классифицировать пациентов на основе их потребностей в лекарственных и высокотехнологичных вмешательствах, а также превентивной терапии. Одно

Таблица 4. Новый принцип классификации хронической сердечной недостаточности, предложенный экспертами Российского кардиологического общества 2023 г. [31]
Table 4. A new classification principle for chronic heart failure proposed by experts of the Russian Society of Cardiology in 2023 [31]

Стадии ХСН	Описание
Предстадия ХСН	Отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом. Наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.
I стадия	Проявляющаяся клинически сердечная недостаточность: наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца.
II стадия	Далеко зашедшая, клинически тяжелая сердечная недостаточность: тяжелые симптомы и признаки ХСН, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизировать терапию ХСН или непереносимость терапии ХСН.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, РКО — Российское кардиологическое общество.

из требований пересмотра — создание классификации, соответствующей правилу трех **«П»** [16]:

- «**п**ростота» — без разделения на подпункты;
- «**п**онятность» — в отношении применяемых терминов;
- «**п**рактичность» — удобство в применении.

Предлагаемая классификация экспертов РКО 2024 г. вполне соответствует этим требованиям: она предполагает всего 2 стадии без дополнительных подразделений, использует простые характеристики и упрощает работу врача [39]. Ещё одно преимущество классификации — акцент на амбулаторное ведение пациентов, что предполагает более тщательное наблюдение за пациентами, имеющими факторы риска и предрасположенность к развитию ХСН: выявление предстадии сердечной недостаточности на ранних этапах позволяет применять терапию, направленную на предотвращение прогрессирования заболевания. Тем не менее в дальнейшем требуется усовершенствование классификации: пациенты с риском ХСН и предстадией сердечной недостаточности представляют собой неоднородные группы, нуждающиеся в уточнении концепций и поиске более чётких критериев этих терминов.

Другой актуальный вопрос, касающийся классификации ХСН, поднимается экспертами с момента выхода в 2016 г. рекомендаций ЕОК: следует ли выделять отдельный фенотип, характеризующийся промежуточной или умеренно сниженной ФВЛЖ, помимо низкой и сохраненной фракций выброса?

В 2014 г. C. Lam и S. Solomon предложили рассмотреть возможность выделения отдельного фенотипа «ХСН с промежуточной ФВЛЖ» [39]. Аргументы в пользу этого подхода:

Уникальные особенности — клинические, ЭхоКГ, гемодинамические, лабораторные показатели пациентов, отличающиеся от показателей пациентов с ХСНснФВЛЖ или ХСНсФВЛЖ.

Достаточная встречаемость пациентов — около 25% людей с ХСН имеют ФВЛЖ в диапазоне от 41 до 49%.

Необходимость стандартизации диагностики и лечения — выделение промежуточного состояния позволит унифицировать диагностические критерии и методы измерения ФВЛЖ, что повысит точность своевременной диагностики и лечения.

Необходимость получения данных терапевтической эффективности лекарственных препаратов — благодаря выделению такого фенотипа появится возможность анализа ответа на терапию этой подгруппы пациентов.

Однако существуют аргументы и против выделения промежуточной формы ХСН. Во-первых, отнесение пациентов к этой подгруппе зависит от квалификации врача, проводящего ЭхоКГ. Во-вторых, лечение пациентов не меняется в зависимости от того, является ли ФВЛЖ низкой или умеренно сниженной. Учитывая большую загруженность врачей, было бы практичнее разделить сердечную недостаточность на 2 типа: с низкой и сохранённой ФВЛЖ, что подробно обсуждается российскими учёными [30].

Таким образом, необходимо проводить дополнительные исследования и экспертные обсуждения, чтобы определить наиболее эффективный подход к классификации ХСН в зависимости от ФВЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая информация, полученная в исследованиях, определении, опыт экспертов в области ХСН позволяет широкому кругу специалистов получить более совершенное представление о современных возможностях ведения пациентов с таким патологическим синдромом. Анализ клинических рекомендаций показал, что существующие пробелы в диагностике и терапии подчёркивают важность акцента на профилактические меры и упреждающую стратегию, заложенную в новой классификации ХСН. Актуальные данные могут быть полезны как для врачей первичного звена, так и для врачей, оказывающих медицинскую помощь в условиях стационара, врачей-исследователей, а самое главное, позволят повысить качество и улучшить результаты лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Н. Ларина — определение концепции, работа с данными, анализ данных, администрирование проекта, руководство исследованием; И.К. Скиба — работа с данными, анализ данных, обеспечение исследования; Е.С. Щербина — работа с данными, анализ данных, обеспечение исследования, написание черновика рукописи; А.А. Лукин — работа с данными, анализ данных, обеспечение исследования. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.N. Larina: conceptualization, data curation, formal analysis, project administration, supervision; I.K. Skiba: data curation, formal analysis, resources; E.S. Shcherbina: data curation, formal analysis, resources, writing—original draft; A.A. Lukin: data curation, formal analysis, resources. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding source: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7

2. Nair A, Tuan LQ, Jones-Lewis N, et al. Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction-A Phenotype Waiting to Be Explored. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(5):148. doi: 10.3390/jcdd11050148 EDN: KZTBPC

3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013 EDN: RAACZU

4. Reitblat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. *Problem State. Ter Arkh.* 2023;95(9):739–745. doi: 10.26442/00403660.2023.09.202370 EDN: HBMDDP

5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. doi: 10.1002/ejhf.1858

6. Ang N, Chandramouli C, Yiu K, et al. Heart Failure and Multimorbidity in Asia. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(1):24–32. doi: 10.1007/s11897-023-00585-2 EDN: EZTIQT

7. Siqueira S, Pabon M, Ostrominski J, et al. Prognostic impact of hepatorenal dysfunction and cardiovascular-kidneymetabolic multimorbidity in heart failure: a participant-level pooled analysis of the paradigm-hf and paragon-hf trials. *JACC.* 2025;85(12_Suppl):1339. doi: 10.1016/S0735-1097(25)01823-6

8. Beezer J, Al Hatrushi M, Husband A, et al. Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):465–492. doi: 10.1007/s10741-021-10135-4 EDN: PHSHUJ
9. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(11):e006977. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977 EDN: VGBHLG
10. Palazzuoli A, Ruocco G, Gronda E. Noncardiac comorbidity clustering in heart failure: an overlooked aspect with potential therapeutic door. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):767–778. doi: 10.1007/s10741-020-09972-6 EDN: SGQKID
11. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized with Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966–2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001 EDN: ELMOPY
12. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2 EDN: RAACZU
13. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 EDN: WSZNFS
14. Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart.* 2023;109(7):548–556. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321702
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
16. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720 EDN: VBZQID
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
18. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
19. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100–116. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5 EDN: VDJCBV
20. Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The prognostic significance of anemia in patients with heart failure: A meta-analysis of studies from the last decade. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:632318. doi: 10.3389/fcvm.2021.632318 EDN: LIFTFR
21. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400:2199–2209. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02083-9 EDN: LDHVYG
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845 EDN: PJUWTM
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252–2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956 EDN: ISNXNF
24. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(1):225–237. doi: 10.1681/ASN.2021070942 EDN: MRBFCI
25. Vardeny O, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone, Serum Potassium, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2025;10(1):42–48. doi: 10.1001/jamacardio.2024.4539
26. Kokorin VA, Gonzalez-Franco A, Cittadini A, et al. Acute heart failure — an EFIM guideline critical appraisal and adaptation for internists. *Eur J Int Med.* 2024;123:4–14. doi: 10.1016/j.ejim.2024.02.028
27. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. doi: 10.1002/ejhf.2115 EDN: TQXZTY
28. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2024. *Russ J Cardiol.* 2025;30(5):6319. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6319
29. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russ J Cardiol.* 2024;29(11). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
30. Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, et al. About the classification of heart failure. *Russ J Cardiol.* 2023;28(9):5584. doi: 10.15829/1560-4071- 2023-5584 EDN: ZGXELX
31. Fedin MA, Izumov AD, Eruslanova KA, et al. Domain management as the best way of manage patient with heart failure and geriatrics syndromes. *Russ J Geriatric Medicine*. 2020;(4):313–326. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-313-326
32. Fedin MA, Vorobyeva NM, Izyumov AD, et al. Peculiarities of geriatric status in patients with chronic heart failure over the age of 65: data from the EUCALYPTUS study. *Arterialnaya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2023;29(3):286–298. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-286-298
33. Izyumov AD, Eruslanova KA, Mkhitaryan EA, et al. Relationship between cognitive status and other geriatric syndromes in patients aged 65 years and older with chronic heart failure. *Adv Gerontol.* 2024;37(3):287–294. doi: 10.34922/AE.2024.37.3.015 EDN: PUOIYE
34. Leening MJ, Elias-Smale SE, Kavousi M, et al. Coronary calcification and the risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:874–880. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.03.016
35. Effoe VS, McClendon EE, Rodriguez CJ, et al. Diabetes status modifies the association between carotid intima-media thickness and incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:58–66. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.009
36. Lopatin YM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4):4368. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4368 EDN: XKYUXP
37. Chernyavskaya TK, Glezer MG. Clinical characteristics and treatment of outpatients with chronic heart failure in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):125–131. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-023 EDN: RLRUIG
38. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613–625. doi: 10.1002/ejhf.566
39. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1049–1055. doi: 10.1002/ejhf.159 EDN: UQKAPD

ОБ АВТОРАХ

*** Ларина Вера Николаевна,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Vera N. Larina,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 1 Ostrovityanov st, Moscow, Russia, 117513;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

Скиба Иван Константинович;
ORCID: 0000-0002-0852-4349;
eLibrary SPIN: 3086-8592;
e-mail: skibaivan1@gmail.com
Щербина Екатерина Сергеевна;
ORCID: 0000-0001-8619-8123;
eLibrary SPIN: 6888-7050;
e-mail: esscherbina@inbox.ru
Лукин Андрей Александрович;
ORCID: 0009-0009-7328-5549;
eLibrary SPIN: 9578-9190;
e-mail: geriatr_gp12@mail.ru

Ivan K. Skiba;
ORCID: 0000-0002-0852-4349;
eLibrary SPIN: 3086-8592;
e-mail: skibaivan1@gmail.com
Ekaterina S. Shcherbina;
ORCID: 0000-0001-8619-8123;
eLibrary SPIN: 6888-7050;
e-mail: esscherbina@inbox.ru
Andrei A. Lukin;
ORCID: 0009-0009-7328-5549;
eLibrary SPIN: 9578-9190;
e-mail: geriatr_gp12@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS660866 EDN: EKAFDM

Аспросин в роли нового биологического маркёра атеросклероза и нарушений углеводного обмена

А.М. Алиева[1], И.Е. Байкова[1], Н.Х. Хаджиева[2], А.Б. Султангалиева[1], А.М. Рахаев[3], Д.А. Эльмурзаева[3], А.О. Асанов[3], И.В. Ковтюх[1], Э.З. Этезова[4], И.Г. Никитин[1]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
[2] ЛАВ-МЕД, Москва, Россия;
[3] Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия;
[4] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время ведётся активный поиск новых биологических маркёров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на идентификацию множества сердечно-сосудистых биомаркёров, их внедрение в медицинскую практику до сих пор остаётся в значимой степени безуспешным. В последнее время исследователи активно изучают аспросин. Основной целью данной статьи является анализ существующих исследований, посвящённых роли аспросина в качестве биомаркёра при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена. Всё большее количество экспериментальных работ свидетельствует о том, что данный биомаркёр участвует в развитии и усилении выраженности атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и синдрома поликистозных яичников. Аспросин регулирует различные процессы, такие как стимуляция аппетита, высвобождение глюкозы, секреция инсулина, апоптоз и воспаление. На основании полученных данных клинических исследований можно заключить, что аспросин представляет собой перспективную молекулу, обладающую как диагностической, так и прогностической ценностью в контексте атеросклероза и нарушений углеводного обмена. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение аспросина как дополнительного лабораторного инструмента. Регулирование концентрации и экспрессии аспросина может стать многообещающей стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом и расстройствами углеводного обмена.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; нарушения углеводного обмена; сахарный диабет; биологический маркёр; аспросин.

Как цитировать:
Алиева А.М., Байкова И.Е., Хаджиева Н.Х., Султангалиева А.Б., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Асанов А.О., Ковтюх И.В., Этезова Э.З., Никитин И.Г. Аспросин в роли нового биологического маркёра атеросклероза и нарушений углеводного обмена // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 250–262. DOI: 10.17816/CS660866 EDN: EKAFDM

Рукопись получена: 23.02.2025 **Рукопись одобрена:** 16.09.2025 **Опубликована online:** 22.09.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS660866 EDN: EKAFDM

Asprosin as a Novel Biological Marker of Atherosclerosis and Carbohydrate Metabolism Disorders

Amina M. Alieva[1], Irina E. Baykova[1], Nyurzhanna Kh. Khadzhieva[2], Albina B. Sultangalieva[1], Alik M. Rahaev[3], Dzhannet A. Elmurzaeva[3], Alim O. Asanov[3], Irina V. Kovtyukh[1], Elina Z. Etezova[4], Igor G. Nikitin[1]

[1] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
[2] Lav-Med, Moscow, Russia;
[3] Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;
[4] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represent a major global medical, social, and economic challenge. Active research is being conducted to identify new biological markers and therapeutic targets to develop effective approaches for risk stratification and secondary prevention of cardiovascular diseases. Despite the identification of numerous cardiovascular biomarkers, their translation into clinical practice has largely been unsuccessful. Recently, researchers have increasingly focused on asprosin. The primary objective of this article is to analyze existing studies on the role of asprosin as a biomarker in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders. An increasing body of experimental evidence indicates that this biomarker contributes to the development and progression of atherosclerosis, diabetes mellitus, obesity, and polycystic ovary syndrome. Asprosin regulates various physiological processes, including appetite stimulation, glucose release, insulin secretion, apoptosis, and inflammation. Based on available clinical data, asprosin appears to be a promising molecule with both diagnostic and prognostic value in the context of atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders. Further research is needed to explore asprosin as an additional laboratory biomarker. Modulation of asprosin concentration and expression may become a promising therapeutic strategy for patients with atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: cardiovascular diseases; atherosclerosis; coronary artery disease; carbohydrate metabolism; diabetes mellitus; biomarkers; asprosin.

To cite this article:
Alieva AM, Baykova IE, Khadzhieva NKh, Sultangalieva AB, Rahaev AM, Elmurzaeva DA, Asanov AO, Kovtyukh IV, Etezova EZ, Nikitin IG. Asprosin as a Novel Biological Marker of Atherosclerosis and Carbohydrate Metabolism Disorders. *CardioSomatics.* 2025;16(3):250–262. DOI: 10.17816/CS660866 EDN: EKAFDM

Submitted: 23.02.2025 **Accepted:** 16.09.2025 **Published online:** 22.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

Главной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклероз, который представляет собой вариабельную комбинацию изменений внутреннего слоя артерий, включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию, с развитием сопутствующих изменений средней оболочки артериальных сосудов [1]. В 2019 г. количество случаев смерти вследствие ИБС увеличилось более чем на 2 миллиона и достигло 8,9 миллиона человек [1]. В России патологии кардиоваскулярной системы также остаются на первых позициях в структуре заболеваемости и летальности и составляют порядка 50% общего количества смертей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России атеросклеротическое поражение сосудов выявлено у 30% взрослого населения в возрастной группе до 45 лет, а после 60 лет атеросклероз встречается у 80% населения [1]. К основным факторам риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний относят нарушения липидного обмена, повышенное артериальное давление, избыточную массу тела (МТ), недостаток и ограничение двигательной активности, потребление табака и наследственную предрасположенность [1]. Весомый вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза вносят нарушения углеводного обмена [2].

Важная задача кардиологии — поиск и изучение биологических маркёров, способных помогать ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностических показателей возможных неблагоприятных клинических исходов и значимых критериев стратификации риска [3–5]. Несмотря на идентификацию большого количества новых сердечно-сосудистых биомаркёров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остаётся в значительной степени безуспешным [4–6].

Жировая ткань — сложный, гетерогенный эндокринный орган [7]. Являясь источником адипокинов, она играет важную роль в регуляции многочисленных физиологических и патологических процессов [7]. Многие адипокины проявляют мультифункциональное, плейотропное действие, например, иризин, лептин, адипонектин, резистин и висфатин [7]. В настоящее время интерес учёных привлекает изучение аспросина (asprosin) [8–10]. Аспросин был открыт группой американских учёных во главе с C. Romere и соавт. в 2016 году [11]. Всё большее количество исследований свидетельствует о том, что аспросин участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и синдрома поликистозных яичников [8–10]. Аспросин регулирует различные процессы, такие как стимуляция аппетита, высвобождение глюкозы, секреция инсулина, апоптотическая гибель клеток и воспалительная реакция [8–10].

Цель данного литературного обзора — анализ работ, посвящённых исследованию аспросина в роли биомаркёра при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели исследование литературных источников, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 23.02.2025.

Проведён анализ литературных источников в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Глубина поиска составила 9 лет. Для всех найденных публикаций были изучены библиография и списки цитирования с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее, статей. В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркёры, атеросклероз, сахарный диабет, аспросин, cardiovascular diseases, biological markers, atherosclerosis, diabetes mellitus, asprosin. Всего было проанализировано 115 работ, из которых было отобрано 50 источников (наиболее актуальные экспериментальные, клинические исследования и обзоры литературы). Из анализа исключались материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Биология аспросина

Аспросин — это белковый гормон, секретируемый жировой тканью в период голодания [12]. Главный орган, на который направлено действие аспросина, — печень [12]. Циркулирующая концентрация аспросина увеличивается натощак в ответ на низкую концентрацию глюкозы в крови [10, 12]. У человека и грызунов аспросин секретируется в кровоток в наномолярных концентрациях [9]. Самая высокая экспрессия аспросина обнаружена в белой жировой ткани (white adipose tissue) [9]. Кроме того, экспрессия аспросина выявлена в сердце, желудке, печени, поджелудочной железе (ПЖ), лёгких, головном мозге, скелетных мышцах, слюне, грудном молоке, моче, сыворотке и плазме крови [9, 13, 14].

Аспросин является продуктом С-концевого расщепления фибриллина-1 (FBN1) [11, 15]. FBN1 кодируется геном *FBN1*, расположенным в хромосомной области 15q21.1, и синтезируется в виде препропротеина; необработанный препропротеин FBN1 состоит из 2871 аминокислоты [11, 15]. Протеолитическое расщепление этого препротеина при участии фурина приводит к образованию зрелого белка FBN1, состоящего из 2704 аминокислот, и аспросина, состоящего из 140 аминокислот [11, 15].

В головном мозге аспросин усиливает активность нейронов AgRP за счёт активации нескольких путей (рис. 1) [8]. В печени аспросин связывается с рецептором OLFR734 для усиления продукции и высвобождения глюкозы, а в β-клетках ПЖ аспросин связывается с рецептором TLR4, что приводит к воспалительным реакциям и апоптозу (см. рис. 1) [8, 16]. Кроме того, аспросин подавляет продукцию инсулина за счёт стимуляции сигнального пути, опосредованного рецептором TLR4 и N-концевыми киназами c-Jun (JNK), а также за счёт снижения концентрации cAMP [8, 16] (см. рис. 1). Аспросин защищает мезенхимальные стволовые клетки от апоптоза, вызванного окислительным стрессом, через путь ERK1/2–SOD2 (митоген-активируемые протеинкиназы 1/2 и супероксиддисмутаза 2) [17]. В скелетных мышцах аспросин активирует сигнальный путь, опосредованный протеинкиназой C-дельта (PKCδ) и кальциевой аденозинтрифосфатазой сарко-/эндоплазматического ретикулума (SERCA2), что приводит к усилению воспалительной реакции в эндоплазматическом ретикулуме и развитию инсулинорезистентности [8, 18] (см. рис. 1).

Аспросин и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

Аспросин активирует сигнальный путь GPR54/Gαq/11–ERK1/2–STAT3, тем самым способствуя фенотипической трансформации гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) и прогрессированию атеросклероза [19]. Аспросин стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС при участии NOX-опосредованной продукции супероксида, поэтому ингибирование эндогенной экспрессии аспросина ослабляет пролиферацию и миграцию ГМКС [20]. Воспаление, вызванное аспросином, в значительной степени подавляется ингибированием TLR4 в макрофагах [21].

Согласно данным R. Ge и соавт., сверхэкспрессия аспросина способствовала гиперэкспрессии криопирина (NLRP3) через TLR4, что сопровождалось активацией сигнального пути NF-κB в ГМКС. Экзогенный белок аспросин показал аналогичную роль в активации NLRP3. Снижение концентрации аспросина подавляло активацию NLRP3 и p65 (белок, который участвует в образовании гетеродимера NF-κB, ядерной транслокации и активации NF-κB)

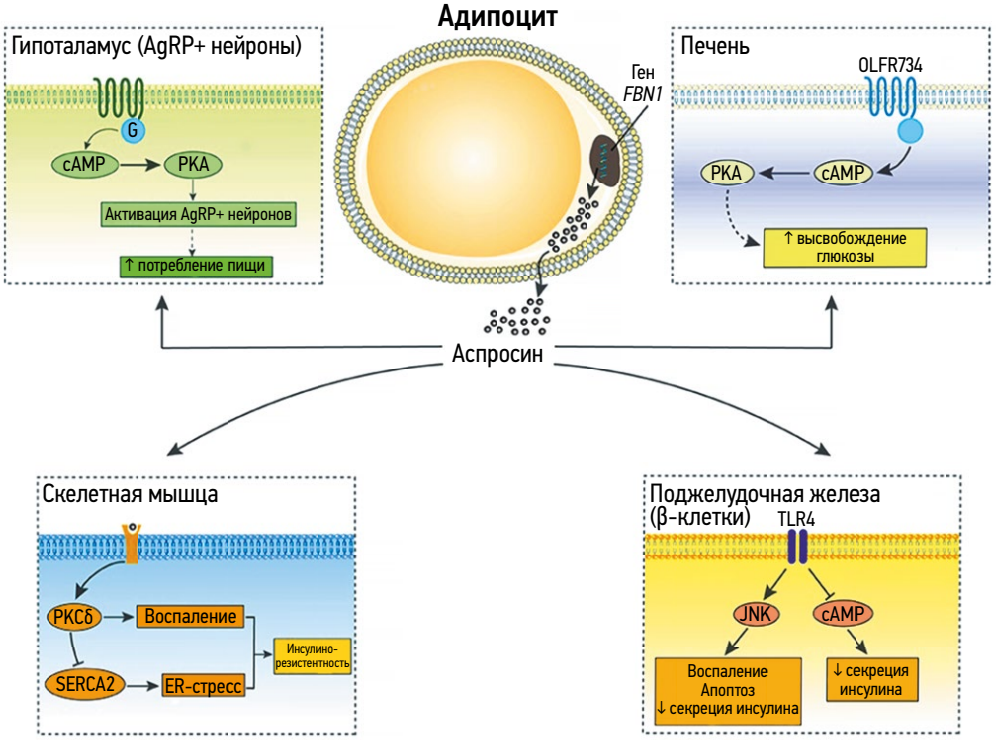


Рис. 1. Возможные центральные и периферические эффекты аспросина. AgRP — агути-родственный пептид; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа A; OLFR734 — обонятельный рецептор 734; TLR4 — толл-подобный рецептор 4; ER — эндоплазматический ретикулум; JNK — N-концевые киназы c-Jun; PKCδ — протеинкиназа C-дельта; SERCA2 — кальциевая аденозинтрифосфатаза сарко-/эндоплазматического ретикулума; FBN1 — фибриллин-1. Изображение адаптировано с изменениями из Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064. © Yuan M, et al, 2020. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0.
Fig. 1. Possible central and peripheral effects of asprosin. AgRP — agouti-related peptide; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; PKA — protein kinase A; OLFR734 — olfactory receptor 734; TLR4 — toll-like receptor 4; ER — endoplasmic reticulum; JNK — N-terminal kinases c-Jun; PKCδ — protein kinase C-delta; SERCA2 — calcium-adenosine triphosphatase of sarco-/endoplasmic reticulum, FBN1 — fibrillin 1. Figure adapted, with modifications, from: Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064. © Yuan M, et al, 2020. Distributed under the CC BY 4.0 license.

в ГМКС. Ингибитор NLRP3 и ингибитор NF-κB ослабляли пролиферацию и миграцию ГМКС, вызванную аспросином. Продукция, пролиферация и миграция интерлейкина IL-1β, вызванные аспросином, были ослаблены в *NLRP3-/-* ГМКС. Локальное снижение концентрации аспросина уменьшало воспаление и сосудистое ремоделирование. Таким образом, результаты данного исследования установили, что аспросин способствовал активации NLRP3 в ГМКС при участии сигнального пути TLR4/NF-κB и тем самым стимулировал пролиферацию, миграцию клеток и усугублял ремоделирование сосудов [22].

Работа F. Zheng и соавт. была посвящена изучению роли аспросина при окислительном стрессе у мышей. Повышенная экспрессия аспросина способствовала окислительному стрессу, пролиферации и миграции ГМКС, которые были ослаблены подавлением TLR4. Сверхэкспрессия аспросина увеличила образование NOX1/2, тогда как нокдаун аспросина усилил экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-хинон-оксидоредуктазы-1 (NQO1). Аспросин ингибировал ядерную транслокацию фактора 2, связанного с ядерным фактором E2 (Nrf2). Активатор Nrf2 увеличил экспрессию HO-1, NQO1 и нивелировал вызванную аспросином выработку NOX1/2, окислительный стресс, пролиферацию и миграцию ГМКС. Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) способствовал экспрессии аспросина. Вызванный PDGF-BB окислительный стресс, пролиферация и миграция ГМКС были усилены ингибитором Nrf2, но ослаблены нокдауном аспросина. Сосудистое повреждение увеличило экспрессию аспросина. Локальное снижение концентрации аспросина в повреждённой сонной артерии способствовало экспрессии HO-1 и NQO1, но замедляло повышение концентраций NOX1 и NOX2, уменьшало окислительный стресс и ремоделирование сосудов. Таким образом, авторы сделали следующие выводы:

1) аспросин способствует окислительному стрессу, пролиферации и миграции ГМКС через опосредованный TLR4–Nrf2 окислительно-восстановительный дисбаланс;

2) ингибирование экспрессии аспросина ослабляет пролиферацию, миграцию ГМКС и окислительный стресс в повреждённой артерии;

3) аспросин может быть перспективной терапевтической мишенью при сосудистых повреждениях [23].

Согласно данным Q. Huang и соавт., *in vivo* рекомбинантный аспросин значительно повышал концентрации циркулирующих IL-6 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и усиливал адгезию макрофагов к эндотелию, характеризующуюся повышением экспрессии макросиалина, молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) у крыс. Однако нейтрализация аспросина специфическим антителом значительно противодействовала этим изменениям. Аналогично, данные *in vitro* также показали, что аспросин повышал экспрессию IL-6, TNF-α и ICAM-1, а также VCAM-1. Провоспалительный эффект аспросина был достигнут через активацию пути IKKβ (ингибирующая бета-киназа каппа-B)/NF-κB/p65 как *in vivo*, так и *in vitro*. Эти результаты показывают, что аспросин играет провоспалительную роль в дисфункции эндотелия [24].

Целью исследования N. Moradi и соавт. было изучение концентрации аспросина в крови у 88 пациентов с ИБС (контрольная группа — 88 здоровых людей без атеросклеротического поражения коронарных артерий). Концентрация аспросина у пациентов с ИБС оказалась статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля, тогда как концентрация адипонектина была снижена в группе пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой (p <0,001). Концентрация аспросина напрямую коррелировала с индексом массы тела (ИМТ), концентрациями в крови фибриногена, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), а также с индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR). Концентрация аспросина была связана с повышенным риском развития ИБС (отношение шансов [ОШ] 3,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,16–4,20; p <0,001) после корректировки на потенциальные факторы риска (возраст, пол и ИМТ). Таким образом, результаты настоящего исследования показали связь аспросина с ИБС [25].

C. Guven и соавт. оценивали концентрацию аспросина в крови при ИБС. В данное исследование были включены пациенты с ИБС, которым впервые была проведена коронарная ангиография. Пациенты были разделены на четыре группы, каждая из которых состояла из 20 человек: контрольная группа с нормальными коронарными артериями, группа с однососудистым поражением, группа с двухсосудистым поражением и группа с многососудистым поражением коронарного русла. Концентрация аспросина была значительно выше в группе с многососудистым поражением, чем в контрольной группе или в группах с однососудистым и двухсосудистым поражением (p <0,05). В группе с двухсосудистым поражением значения аспросина были значительно выше, чем в контрольной группе и группе с однососудистым поражением (p <0,05). Значимых отличий в концентрации аспросина между контрольной группой и группой однососудистого поражения обнаружено не было (p >0,05). Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между показателями аспросина и баллами по шкале Генсини (Gensini). Таким образом, это исследование продемонстрировало увеличение концентрации аспросина у лиц с ИБС [26].

Работа H. Ciftci и соавт. была посвящена оценке в крови уровней активности миелопероксидазы (MPO) и параоксоназы (PON), а также концентрации аспросина при остром инфаркте миокарда. Данное исследование включило 60 человек с острым инфарктом миокарда [30 — с подъёмом сегмента *ST*, и 30 — без подъёма сегмента *ST* (ИМбп*ST*)], а также 30 контрольных лиц без острого инфаркта миокарда. В группе пациентов медианные уровень активности MPO (3,22 нг/мл; межквартильный размах [IQR] 2,4–4,4) и концентрация аспросина

(10,84 нг/мл, IQR 8,8–17,8) оказались выше, чем в контрольной группе (2,49 нг/мл, IQR 1,9–2,9 и 4,82 нг/мл, IQR 4,6–8,0 соответственно), *p*=0,001 и *p* <0,001 соответственно. Медианный уровень активности PON составил 8,94 нг/мл (IQR 7,6–10,4) в группе пациентов и 10,44 нг/мл (IQR 9,1–20,0) в контрольной группе, *p* <0,001. По сравнению с контрольной группой, увеличение показателей MPO на 1 нг/мл повышало вероятность развития острого инфаркта миокарда на 3,61 (*p*=0,041; 95% ДИ 1,055–12,397), тогда как увеличение концентрации аспросина на 1 нг/мл повышало вероятность развития острого инфаркта миокарда на 2,33 (*p* <0,001; 95% ДИ 1,479–3,683). По сравнению с контрольной группой, повышение активности MPO на 1 нг/мл увеличивало шансы на наличие ИМбп*ST* на 4,14 (*p*=0,025; 95% ДИ 1,195–14,350), тогда как рост концентрации аспросина на 1 нг/мл повышал шансы на наличие ИМбп*ST* на 2,35 (*p* <0,001; 95% ДИ 1,494–3,721) [27].

Целью исследования H. Hussein и соавт. было определение связи концентрации аспросина с показателями липидного профиля в пуповинной крови, а также с антропометрическими показателями у новорождённых. Это исследование включило 450 пар мать–младенец. При рождении оценивали МТ, длину тела, окружность головы и окружность грудной клетки. Рост концентрации аспросина на каждый 1 нг/мл ассоциировался с увеличением:

- ТГ — 0,19 (95% ДИ 0,06–0,31; *p* <0,01);
- общего ХС — 0,19 (95% ДИ 0,10–0,29; *p* <0,01);
- липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — 0,17 (95% ДИ 0,09–0,25; *p* <0,01);
- ТГ/липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — 0,17 (95% ДИ 0,09–0,25, *p* <0,01);
- общего ХС/ЛПВП — 0,01 (95% ДИ 0,00–0,013, *p* <0,01); ЛПНП/ЛПВП — 0,01 (95% ДИ 0,01–0,01, *p* <0,01).

Более высокая концентрация аспросина положительно ассоциировалась с МТ, длиной тела, окружностью головы и окружностью грудной клетки новорождённых. Однако эти связи не были статистически достоверными. В целом, эти результаты продемонстрировали положительную связь между концентрацией аспросина в пуповинной крови и наличием атерогенного липидного профиля у новорождённых [28].

Аспросин при нарушениях углеводного обмена

Данные исследований, опубликованных к настоящему времени, также были сосредоточены на изучении связи между концентрациями аспросина в крови и нарушениями углеводного обмена у грызунов и у людей. В ходе этих исследований установлено повышение концентрации аспросина при нарушениях углеводного обмена [8–10].

T. Lee и соавт. продемонстрировали, что обработка β-клеток ПЖ пальмитатом увеличила секрецию аспросина. Кроме того, было отмечено фосфорилирование NF-κB, высвобождение TNF-α, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина и жизнеспособности клеток. Однако подавление аспросина, опосредованное малыми интерферирующими рибонуклеиновыми кислотами (siRNA), нивелировало эти изменения. Обработка рекомбинантным аспросином β-клеток ПЖ усиливала воспалительный ответ, клеточную дисфункцию и апоптоз дозозависимым образом. Аспросин индуцировал экспрессию TLR4 и фосфорилирование JNK. SiRNA для TLR4 и JNK уменьшали влияние аспросина на воспаление и клеточную дисфункцию. Эти результаты показывают, что секреция аспросина приводит к воспалению и дисфункции β-клеток ПЖ через опосредованный TLR4/JNK путь. Авторы исследования предложили аспросин в качестве новой терапевтической мишени для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) [16].

Целью исследования R. Wang и соавт. явилось определение того, вызывает ли аспросин апоптоз β-клеток ПЖ посредством регуляции аутофагии. Клетки мышиной инсулиномы MIN6 были разделены на следующие четыре группы: контроль носитель, группа с высоким содержанием глюкозы и группа с повышенным содержанием аспросина. Клетки MIN6 в группе аспросина были трансфицированы рекомбинантным вектором asprosin-T2A-GFP. Высокие концентрации глюкозы и аспросина индуцировали апоптоз клеток MIN6 и повышенную экспрессию каспазы-3 (CASP). Кроме того, они привели к снижению экспрессии рекомбинантного белка аутофагии LC3-II/LC3-I, беклина-1 и повышению экспрессии убиквитин-связывающего белка p62. Экспрессия АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) была снижена, а активность пути p-mTOR (механистическая мишень рапамицина) была повышена после введения высоких доз глюкозы и аспросина. Лечение с помощью агониста AMPK AICAR улучшало состояние β-клеток ПЖ. Таким образом, аспросин способствует апоптозу β-клеток ПЖ, ингибируя аутофагию через путь AMPK–mTOR [29].

M. Katar и соавт. изучали влияние физических упражнений на концентрацию аспросина при сахарном диабете (СД). Исследование проведено на 21 крысе: 7 контрольных и 14 с СД. Затем диабетическая группа была дополнительно разделена на две подгруппы: малоподвижную (*n*=7) и физически активную (*n*=7). Показатели аспросина и общий оксидантный статус значительно снизились в подгруппе, выполнявшей физические упражнения (*p* <0,05). Концентрации в крови глюкозы, инсулина, креатинина, IL-6 и HOMA-IR немного снизились при физических нагрузках (*p* >0,05). Показатели повреждения тканей печени и иммунная экспрессия CASP в островковых клетках ПЖ снизились у диабетических крыс с физическими нагрузками [30].

I. Mishra и соавт. создали три независимых моноклональных антитела (mAb), которые распознают уникальные эпитопы аспросина, и исследовали их эффективность и переносимость при лечении метаболического синдрома у мышей. Антиаспросиновые mAb снижали аппетит и МТ, а также уменьшали концентрацию глюкозы в крови

дозозависимым способом. Эти данные предопределяют необходимость дальнейшего исследования данных препаратов, в том числе и в рамках клинического исследования [31].

M. You и соавт. определяли концентрацию аспросина в крови у пациентов с СД2 и заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК). В исследование вошли 33 пациента с СД2 (группа 1), 51 пациент с СД2 + ЗПАНК (группа 2) и 30 здоровых добровольцев (группа 3). Секвенирование РНК проводилось с использованием тканей аорты от мышей с СД2, а эндотелиальные клетки пупочной вены человека обрабатывались аспросином для определения его влияния на эндотелиально-мезенхимальный переход. Концентрация аспросина в крови пациентов во 2-й группе была значительно выше, чем в 1-й и 3-й группах. Концентрация аспросина достоверно отрицательно коррелировала с лодыжечно-плечевым индексом, даже после поправки на возраст, пол, ИМТ и другие традиционные факторы риска ЗПАНК. Кроме того, было установлено, что аспросин является независимым фактором риска ЗПАНК (чувствительность 74,5% и специфичность 74,6%). Данные метаболомики показали типичные характеристики синтеза аминокислот при продукции коллагенового белка миофибробластами у пациентов с ЗПАНК. Активация сигнального пути трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) была обнаружена в аортальной ткани мышей. Аспросин напрямую индуцировал эндотелиально-мезенхимальный переход в эндотелиальных клетках пупочной вены человека при участии TGF-β, а ингибитор сигнального пути TGF-β нивелировал стимулирующий эффект аспросина. Таким образом, повышенная концентрация аспросина является независимым фактором риска ЗПАНК и может служить диагностическим маркёром; аспросин напрямую индуцирует эндотелиально-мезенхимальный переход, который участвует в повреждении сосудов через активацию сигнального пути TGF-β [32].

Целью исследования T. Hong и соавт. было изучение концентрации аспросина в сыворотке крови у 131 пациента с метаболическим синдромом (группа контроля — 162 здоровых человека соответствующего возраста). Концентрация аспросина была выше у пациентов с метаболическим синдромом [23,52 нг/мл (16,70; 32,05)], чем в контрольной группе [16,70 нг/мл (12,87; 22,38)], p <0,01, и была показана тенденция к её повышению с ростом числа метаболических компонентов (p <0,01). У всех обследованных людей концентрация аспросина положительно коррелировала с ИМТ, окружностью талии, концентрациями в крови ТГ, IL-6, MCP-1, инсулина, глюкозы крови натощак (ГКН) и через 2 часа после нагрузки, инсулином крови натощак и показателем HOMA-IR, тогда как с концентрацией в крови ЛПВП была обнаружена отрицательная корреляция (p <0,05). Авторы сделали выводы, что концентрация аспросина независимо и положительно коррелирует с возникновением метаболического синдрома и инсулинорезистентности, антропометрическими показателями, липидными профилями и воспалительными маркёрами [33].

Исследование S. Naiemian и соавт. было направлено на изучение ассоциации концентрации аспросина в сыворотке крови с наличием СД2. В этом исследовании приняли участие 194 человека (97 с недавно диагностированным СД2 и 97 здоровых лиц). У пациентов с СД2 концентрация аспросина была значительно выше, чем у здоровых лиц [4,18 (IQR 4,4) против 3,5 (IQR 1,85), p <0,001]. У здоровых лиц концентрация аспросина значительно коррелировала с ИМТ и ГКН; в группе СД2 — с ИМТ, концентрацией гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), HOMA-IR и количественным индексом проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), а также концентрацией в крови ТГ и соотношением общего ХС/ЛПВП. По сравнению с контрольной группой, ОШ СД2 с концентрациями аспросина составило приблизительно 1,547 (95% ДИ 1,293–1,850; p <0,001). Показатели ГКН и HOMA-IR были независимо связаны с концентрацией аспросина при СД2. Таким образом, данные результаты показали, что концентрация аспросина в крови повышена у пациентов с СД2. Кроме того, аспросин связан с инсулинорезистентностью и соотношением общего ХС/ЛПВП у пациентов с СД2 [34].

L. Ma и соавт. оценивали концентрацию аспросина в сыворотке крови у пациентов с различной длительностью СД2. В этом исследовании приняли участие 436 пациентов с СД2. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности СД2: группа с продолжительностью СД2 ⩽5 лет (n=132) и группа с продолжительностью СД2 ⩾10 лет (n=304). Концентрации аспросина были сопоставимы между этими двумя группами. Концентрация аспросина положительно коррелировала с систолическим артериальным давлением и концентрациями в крови ТГ, креатинина, мочевой кислоты и ЛПНП в группе с продолжительностью СД2 ⩽5 лет (p <0,05). В группе с длительностью СД2 ⩾10 лет концентрация аспросина независимо коррелировала с систолическим и диастолическим артериальным давлением, ИМТ, концентрациями в крови ТГ, ЛПНП, креатинина, мочевой кислоты, ГКН и HbA_{1c} (p <0,05). Систолическое и диастолическое артериальное давление — независимые факторы, связанные с концентрацией аспросина в группе с длительностью СД2 ⩽5 лет (p <0,05). Концентрации ГКН, общего ХС и мочевой кислоты, а также систолическое артериальное давление явились независимыми факторами, связанными с концентрацией аспросина в группе с длительностью СД2 ⩾10 лет (p <0,05) [35].

Целью исследования X. Deng и соавт. был анализ взаимосвязи между концентрацией аспросина в сыворотке крови и наличием каротидных бляшек у 180 пациентов с СД2. Концентрация аспросина в группе пациентов с СД2 и наличием каротидных бляшек была значительно выше, чем в группе пациентов с СД2 без каротидной бляшки [2,53 нг/мл (1,73–3,21) против 1,72 нг/мл (1,23–2,34), p <0,05]. Частота встречаемости каротидных бляшек

в нижнем, среднем и верхнем квартилях (значение, которое делит упорядоченный набор данных на четыре равные части) аспросина составила 31,7%, 48,3% и 70% соответственно. Концентрация аспросина положительно коррелировала с ИМТ, соотношением обхвата талии к росту, систолическим и диастолическим артериальным давлением, концентрацией в крови ЛПНП, показателем HOMA-IR и индексом Хома функции β-клеток (p <0,05). Аспросин был значимо связан с наличием каротидных бляшек у пациентов с СД2 после корректировки с учётом нескольких сопутствующих факторов. При СД2 концентрация аспросина предсказывала наличие каротидных бляшек: площадь под кривой (AUC) составила 0,701 (0,625–0,777). Таким образом, концентрация аспросина в сыворотке крови у пациентов с СД2 и наличием каротидных бляшек значительно выше, что позволяет предположить, что этот биомаркёр может играть роль в возникновении и развитии данных патологических изменений у пациентов с СД2 [36].

M. Timurkaan и соавт. определяли связь между наличием СД2 и концентрацией в крови аспросина. Исследование включило 60 пациентов, у которых впервые был диагностирован СД2 и которые не принимали никаких лекарств (контрольная группа — 60 здоровых человек). Показатели аспросина были статистически достоверно выше в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Отмечена положительная связь между концентрацией аспросина и HOMA-IR, ИМТ, концентрациями ТГ и инсулина крови в группе СД2. Таким образом, представленная работа продемонстрировала, что аспросин можно использовать в качестве диагностического маркёра при нарушениях углеводного обмена [37].

I. Yigitdol и соавт. изучали концентрацию аспросина в крови в качестве прогностического инструмента оценки тяжести ИБС у 181 пациента с СД2 (контрольная группа — 60 здоровых человек). Тяжесть ИБС анализировали с помощью анатомической шкалы оценки риска SYNTAX score. Пациентов с СД2 поделили на 3 группы: 1-я группа — без ИБС, 2-я группа — с низким баллом по шкале SYNTAX, и 3-я группа — с умеренным/высоким баллом согласно SYNTAX. Концентрация аспросина была статистически значимо выше в группе лиц с ИБС по сравнению со здоровыми людьми, и в группе 3 — по сравнению с группами 1 и 2 (p=0,002). Концентрации аспросина независимо предсказывали пациентов с умеренно/высокими показателями SYNTAX. Было обнаружено, что увеличение концентрации аспросина на 1 нг/мл повышало риск наличия умеренно/высокого показателя SYNTAX на 14,1%. Когда пороговое значение концентрации аспросина было установлено как 22,17 нг/мл, оно предсказывало пациентов с умеренно/высоким показателем SYNTAX с чувствительностью 63,6% и специфичностью 62,6%. Показатель SYNTAX независимо коррелировал с концентрацией аспросина. Это исследование показало положительную ассоциацию между концентрацией аспросина и показателями SYNTAX у пациентов с СД2 и ИБС [38].

Целью исследования M. Zhong и соавт. явилось изучение концентраций в сыворотке крови аспросина и нейрегулина-4 (НРГ-4) у 157 пациентов с ИБС и СД2. Эти пациенты были разделены на 2 группы: СД2 без ИБС (1-я группа, n=80) и СД2 + ИБС (2-я группа, n=77). Концентрация аспросина у пациентов во 2-й группе была значительно выше, а концентрация НРГ-4 — значительно ниже, чем в 1-й группе. Концентрация аспросина положительно коррелировала с длительностью СД2 и артериальной гипертензии, концентрациями в крови глюкозы, ТГ, мочевины и HbA_{1c}. Концентрация НРГ-4 отрицательно коррелировала с длительностью артериальной гипертензии, ИМТ, концентрациями в крови глюкозы, ТГ и HbA_{1c} (все p <0,05), и при этом она положительно коррелировала с концентрацией ЛПВП (p <0,05). После корректировки потенциальных факторов риска аспросин был определён показателем риска развития СД2, тогда как НРГ-4 — защитным показателем. AUC аспросина для диагностики СД2 + ИБС составила 0,671 (95% ДИ 0,584–0,759), а AUC НРГ-4 для диагностики СД2 + ИБС составила 0,772 (95% ДИ 0,700–0,844). AUC аспросина и НРГ-4 для комбинированной диагностики СД2 + ИБС составила 0,796 (95% ДИ 0,726–0,864). Таким образом, аспросин и НРГ-4 могут быть новыми диагностическими биомаркёрами у этой категории больных [39].

A. Senyigit и соавт. изучали концентрации в крови аспросина, кластерина, цинка-альфа-2-гликопротеина (ZAG), NF-κB и рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR-γ) у пациентов с СД2 с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями. В исследование были включены 260 пациентов, которых разделили на 4 группы: здоровые люди (группа 1), пациенты с СД2 без осложнений (группа 2), пациенты с СД2 с микрососудистыми осложнениями (группа 3) и пациенты с СД2 с макрососудистыми осложнениями (группа 4). Концентрации аспросина, кластерина и NF-κB были значительно выше, в то время как концентрации ZAG и PPAR-γ были значительно ниже у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми людьми (p <0,01 для всех). Концентрации аспросина (p <0,01), кластерина (p <0,01) и NF-κB (p=0,002) были значительно выше, а концентрация PPAR-γ (p <0,01) были значительно ниже (p <0,001) в группе 3 по сравнению с группой 2. Концентрации аспросина (p <0,01) и NF-κB (p=0,011) были значительно выше, в то время как концентрации ZAG (p <0,01) были значительно ниже в группе 4 по сравнению с группой 2. Концентрация ZAG были ниже в группе 4 по сравнению с группой 3 (p=0,037). Кроме того, исследуемые маркёры показали значительную связь с показателями HbA_{1c} и HOMA-IR. Было отмечено, что повышение концентраций аспросина, кластерина, NF-κB и снижение концентрации PPAR-γ было ассоциировано с наличием микрососудистых осложнений, в то время как повышение концентрации аспросина и снижение концентрации ZAG оказали значительное влияние на развитие макрососудистых осложнений. Таким образом, это

исследование подтверждает, что изменённые концентрации аспросина, кластерина, ZAG, NF-κB и PPAR-γ связаны с СД2 и его осложнениями. Эти биомаркёры отражают патофизиологические процессы нарушения метаболизма и воспаления при СД2 и, следовательно, имеют потенциал для использования в целевых вмешательствах для профилактики и лечения осложнений, связанных с СД2 [40].

Целью исследования G. Goodarzi и соавт. была оценка аспросина у пациентов с СД2 и СД2 + нефропатией (НП). Концентрации аспросина, адипонектина, IL-6 и TNF-α в сыворотке крови измерялись у 55 здоровых людей, 54 пациентов с СД2 и 55 пациентов с СД2 + НП. Было обнаружено, что концентрация аспросина выше у пациентов с СД2 (6,73±1,67 нг/мл) и СД2 + НП (7,11±1,54 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (4,81±1,09 нг/мл, p <0,001), в то время как адипонектин показал более низкие концентрации в крови в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Более того, IL-6 и TNF-α показали более высокие концентрации в крови в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Было отмечено, что аспросин имеет положительную корреляцию с концентрациями в крови фибриногена, общего ХС, ЛПНП, IL-6, TNF-α и HbA_{1c} в группе СД2. У пациентов с СД2 + НП аспросин был положительно связан с ИМТ, HbA_{1c}, инсулином, HOMA-IR, креатинином, мочевиной, IL-6 и TNF-α. Таким образом, более высокая концентрация аспросина в группах СД2 и СД2 + НП и его связь с метаболизмом глюкозы, липидов, а также с маркёрами почечной функции и воспаления предполагают возможную роль этого биомаркёра в патогенезе как СД2, так и НП [41].

Исследование I. Boz и соавт. было направлено на изучение возможности использования показателей сывороточного аспросина в диагностике гестационного сахарного диабета (ГСД). В исследовании приняли участие 93 человека: 30 пациентов с ГСД, 33 здоровые беременные с нормальной толерантностью к глюкозе (НГТ) и 30 здоровых небеременных женщин без ГСД (контрольная группа). Концентрация аспросина была выше у беременных с НГТ и с ГСД по сравнению с контрольной группой (p=0,001). У женщин с ГСД были более высокие концентрации аспросина, чем у женщин с НГТ (p=0,001). При выявлении ГСД у беременных пороговое значение аспросина >31,709 нг/мл продемонстрировало чувствительность 93,3%, специфичность 90,9%, положительную прогностическую ценность 90,3% и отрицательную прогностическую ценность 93,75% (p <0,001). Таким образом, аспросин может быть использован в качестве маркёра при диагностике ГСД [42]. Достоверное повышение концентрации аспросина в крови у женщин с ГСД было также продемонстрировано в исследовании L. Zhong и соавт. [43].

G. Hu и соавт. оценивали концентрации аспросина в сыворотке крови у пациентов с СД2 и абдоминальным ожирением (АО). В этом исследовании когорту из 131 пациента с СД2 разделили на две группы: с АО (n=68) и без АО (n=63). По сравнению с группой без АО, в группе АО были установлены значительно более высокие концентрации аспросина (3,67±1,76 нг/мл против 2,85±0,90 нг/мл, p=0,001). Концентрация аспросина в группе АО была положительно связана с МТ, окружностью талии, ИМТ, ГКН, HbA_{1c}, площадью висцерального жира, площадью подкожного жира и общей площадью абдоминального жира. Концентрация ГКН и площадь висцерального жира были независимыми факторами, положительно связанными с концентрацией аспросина. Таким образом, повышенная концентрация аспросина у пациентов с СД2 и АО и её корреляция с другими метаболическими параметрами предполагает, что этот биомаркёр является потенциальной целью при лечении АО и связанных с ним расстройств [44].

N. Gozel и соавт. оценивали концентрацию аспросина в крови и слюне пациентов с недавно выявленным СД2 и влияние на уровни этого биомаркёра метформина. Всего в исследование было включено 60 человек: 30 здоровых добровольцев и 30 пациентов с недавно выявленным СД2. Повышенная концентрация аспросина наблюдалась у пациентов из группы с недавно диагностированным СД2 по сравнению со здоровой контрольной группой (p=0,003). В группе с недавно выявленным СД2 концентрация аспросина в крови значительно снизилась после трёх месяцев лечения метформином (p=0,032). Концентрация аспросина в слюне оказалась выше в группе с недавно выявленным СД2 (p <0,001). При иммуногистохимическом окрашивании иммунореактивность аспросина наблюдалась в подчелюстных и околоушных железах. Таким образом, в этом исследовании было установлено, что концентрация аспросина в сыворотке крови и слюне значительно увеличивается у пациентов с СД2 [45].

Влияние ситаглиптина и эмпаглифлозина на сывороточные концентрации аспросина и метаболические параметры у пациентов с СД2 оценивалось в нерандомизированном проспективном наблюдательном исследовании S.S. Talebi и соавт. В исследование были включены 79 пациентов с СД2 без адекватного гликемического контроля. В дополнение к продолжающемуся лечению метформином пациенты получали ситаглиптин в дозе 100 мг или эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в день в течение 12 недель. Лечение как эмпаглифлозином, так и ситаглиптином привело к аналогичному, значительному снижению концентраций ГКН и HbA_{1c}. Кроме того, отмечено снижение концентраций в крови ТГ и повышение ЛПВП при обоих вариантах лечения, при этом эмпаглифлозин показал более значимое влияние. Не наблюдалось значительных изменений концентраций в крови общего ХС и ЛПНП ни в одной из групп. Отмечено значимое снижение инсулинорезистентности в обеих группах, в большей степени при лечении эмпаглифлозином. Снижение концентрации аспросина от исходного показателя было значительно заметнее у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с теми, кто принимал ситаглиптин. Кроме того, у пациентов, принимавших

эмпаглифлозин, наблюдалось большее снижение ИМТ по сравнению с теми, кто принимал ситаглиптин. Таким образом, согласно полученным результатам, добавление эмпаглифлозина к метформину, по-видимому, давало большие преимущества по сравнению с добавлением ситаглиптина с точки зрения снижения концентрации аспросина и улучшения определённых метаболических параметров у пациентов с СД2 [46].

В работе C. Dai и соавт. изучались изменения концентрации аспросина в сыворотке крови у 90 пациентов с СД2 с нормальной МТ или избыточной МТ/ожирением, получавших лечение лираглутидом. Группа контроля — 66 человек с НГТ. Пациенты с СД2 получали лираглутид в дозе 0,6 мг/день в течение первых 2 недель, 1,2 мг/день — в течение последующих 4 недель, и 1,8 мг/день — в течение следующих 16 недель. Пациенты с СД2 были разделены на 2 подгруппы: с нормальной МТ и с избыточной МТ/ожирением. Группа СД2 имела значительно более высокие концентрации аспросина натощак и через 2 часа после приёма пищи, чем группа НГТ (все p <0,001). Концентрации аспросина натощак и после приёма пищи положительно коррелировали с ИМТ, постпрандиальной глюкозой (также через 2 часа после еды), показателями HbA_{1c}, ТГ и HOMA-IR, и при этом они отрицательно коррелировали с ЛПВП как в группе СД2, так и в группе НГТ. Концентрации аспросина снизились после лечения лираглутидом как у людей с нормальной МТ, так и у людей с избыточной МТ/ожирением и СД2 (все p <0,001), со значительным снижением МТ и ИМТ у пациентов с избыточной МТ/ожирением и СД2 (все p <0,001). Концентрации аспросина натощак и постпрандиально были выше у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой. Лираглутид снижал концентрацию аспросина, а также МТ и ИМТ у больных СД2 с избыточной МТ или ожирением [47].

A. Jiang и соавт. изучали влияние дапаглифлозина на сывороточную концентрацию аспросина у пациентов с недавно диагностированным СД2. В исследование вошло 29 участников с недавно диагностированным СД2 с ИМТ ⩾23,0 кг/м^2 и концентрацией HbA_{1c} 58–85 ммоль/моль (7,5–10%). Пациенты были рандомизированы на две группы: группу лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг/день (n=19) и группу плацебо (n=10). Через 24 недели у участников, получавших лечение дапаглифлозином, наблюдалась более низкая концентрация аспросина (22,87 нг/мл против 45,06 нг/мл в группе плацебо; p <0,001) после корректировки на исходные значения. ИМТ, HbA_{1c}, ГКН и ТГ снизились, в то время как концентрация ЛПВП увеличилась после лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо (p <0,05 для всех). Концентрации ЛПНП и общего ХС не изменились в группе дапаглифлозина и группе плацебо. Эти результаты показали, что дапаглифлозин может снижать концентрацию сывороточного аспросина, улучшать показатели липидного, гликемического профиля и массы тела у пациентов с недавно диагностированным СД2 [48].

Работа A. Roomi и соавт. изучала значимость оценки сывороточного аспросина у женщин в постменопаузе с СД2 и остеопорозом. В исследование было набрано 255 женщин: 85 женщин без остеопороза и СД2 (контрольная группа), 85 женщин с СД2 без остеопороза (1-я группа), 85 женщин с СД2 и остеопорозом (2-я группа). Концентрация аспросина показала значительное увеличение у женщин 2-й группы (42,51±2,97 нг/мл, p <0,001) по сравнению с женщинами 1-й группы и контрольной группой. Кроме того, отмечена значимая взаимосвязь между радиологическими показателями остеопороза и концентрацией остеокальцина в крови. Более того, показатели костной резорбции и гликемические маркёры у женщин с СД2 коррелировали значительно и положительно с концентрацией аспросина. Пороговое значение (>39,3 нг/мл) при чувствительности 90%, специфичности 63,3% и p <0,001 различало женщин 2-й группы от женщин 1-й группы [49].

Целью исследования C. Li и соавт. явилось изучение того, связана ли концентрация аспросина в сыворотке крови с эректильной дисфункцией (ЭД), вызванной СД. В исследование было включено 90 пациентов мужского пола с СД2. Согласно анкете МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции), они были разделены на две группы: 45 пациентов с СД2 без ЭД (1-я группа, МИЭФ-5 >21), 45 пациентов с ЭД, вызванной СД2 (2-я группа, МИЭФ-5 ⩽21). В качестве контрольной группы были включены 45 здоровых мужчин-добровольцев возраста, соответствующего 2-й группе, с нормальной концентрацией глюкозы в крови, МИЭФ-5 >21 баллов. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с СД2 наблюдалась более высокая концентрация аспросина. В группе с СД2 + ЭД концентрация аспросина была значительно выше, чем в группе с СД2 без ЭД (p <0,001). После корректировки с учётом нескольких переменных, считающихся традиционными факторами риска ЭД, аспросин всё ещё может использоваться как независимый фактор риска ЭД. Аспросин имеет хорошую чувствительность (97,8%) и специфичность (62,2%) в прогнозировании ЭД с AUC 0,843. Корреляционный анализ показал, что аспросин отрицательно коррелирует с супероксиддисмутазой и положительно коррелирует с малоновым диальдегидом. Таким образом, концентрация аспросина увеличивается у пациентов с СД2; кроме того, аспросин коррелирует с индексами окислительного стресса [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, направленные на выявление новых биологических маркёров, могут оказать значительное влияние на улучшение ранней диагностики и выбора более эффективных методов лечения для кардиологических пациентов. В настоящее время существуют современные технологии для выявления новых биологических маркёров, что создаёт потребность в разработке мультибиомаркёрной модели для диагностики и предсказания развития

сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре проведён анализ исследований, посвящённых роли аспросина в атеросклерозе и нарушениях метаболизма углеводов. Учитывая результаты проведённых исследований, можно предположить, что аспросин является новым важным игроком при этих патологических состояниях. Вероятно, определение концентрации аспросина окажется полезным при СД2, ИБС, при оценке риска атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. На момент написания статьи количество клинических и экспериментальных работ, касающихся данной тематики, остаётся ограниченным. Учитывая, что аспросин был открыт только в 2016 году, остаётся ещё много вопросов, на которые необходимо найти ответы. Полученные данные отмечают аспросин как многообещающую молекулу с потенциалом для диагностики и прогноза при атеросклерозе и расстройствах углеводного обмена. Ожидается, что предстоящие более обширные клинические и экспериментальные работы покажут, что этот биологический маркёр может стать ценным дополнением к методам лабораторной диагностики. Регуляция концентрации и экспрессии аспросина, возможно, станет эффективной стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом и нарушениями углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Алиева, Н.Х. Хаджиева — разработка концепции работы, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова, А.М. Рахаев, А.Б. Султангалиева — редактирование текста; Д.А. Эльмурзаева, А.О. Асанов, И.В. Ковтюх, Э.З. Этезова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.
Источники финансирования. Отсутствуют.
Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.
Оригинальность. Авторы при написании рукописи использовали изображение (возможные центральные и периферические эффекты аспросина на рис. 1), заимствованное из работы Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064 (распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0).
Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.M. Alieva, N.Kh. Khadzhieva: conceptualization, writing—original draft, writing—review & editing; I.E. Baikova, A.M. Rahaev, A.B. Sultangalieva: writing—review & editing; D.A. Elmurzaeva, A.O. Asanov, I.V. Kovtyukh, E.Z. Etezova: investigation; I.G. Nikitin: supervision, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
Funding sources: No funding.
Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: The authors used an Figure (possible central and peripheral effects of asprosin in Fig. 1), borrowed from the Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064. (Distributed under the CC BY 4.0 License).
Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Badeinikova KK, Mamedov MN. Early markers of atherosclerosis: predictors of cardiovascular events. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(1):103–108. doi: 10.17116/profmed202326011103 EDN: OIBMFG
2. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(10):685–695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z EDN: MMDOFI
3. Alieva AM, Teplova NV, Batov MA, et al. Pentraxin-3 — a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):53–59. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201382 EDN: MTPNUO
4. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(1):14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23 EDN: DHDDPP
5. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: miRNA and heart failure. *Therapy.* 2022;1:60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70 EDN: FKQBDC
6. Lyu JX, Guo DD, Song YC, et al. Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(2):56. doi: 10.31083/j.rcm2502056 EDN: WPGJVY
7. Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):73–80. doi: 10.14341/probl12805 EDN: BWJQBG
8. Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064 EDN: HGJSGQ
9. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1101091. doi: 10.3389/fendo.2022.1101091 EDN: FHLZSK
10. Luís C, Fernandes R, Soares R, von Hafe P. A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomed J.* 2020;5(6):e108. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000108
11. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016;165(3):566–579. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063
12. Mazur-Bialy AI. Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients.* 2021;13(2):620. doi: 10.3390/nu13020620 EDN: GRQXMH

13. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:2521096. doi: 10.1155/2019/2521096
14. Morcos YAT, Lütke S, Tenbieg A, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Sci Rep.* 2022;12(1):1340. doi: 10.1038/s41598-022-05060-x
15. Ovali MA, Bozgeyik I. Asprosin, a C-Terminal Cleavage Product of Fibrillin 1 Encoded by the FBN1 Gene, in Health and Disease. *Mol Syndromol.* 2022;13(3):175–183. doi: 10.1159/000520333 EDN: LOLQWH
16. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;486:96–104. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.001
17. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019;231:116554. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116554
18. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKCδ-activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20888–20899. doi: 10.1002/jcp.28694
19. Zhao Y, Wang Z, Chen Y, et al. Asprosin aggravates atherosclerosis via regulating the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells. *Int J Biol Macromol.* 2024;268(Pt 2):131868. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131868 EDN: PMSLMQ
20. Xu ZQ, Li XZ, Zhu R, et al. Asprosin contributes to vascular remodeling in hypertensive rats via superoxide signaling. *J Hypertens.* 2024;42(8):1427–1439. doi: 10.1097/HJH.0000000000003751 EDN: CPZNKX
21. Shabir K, Gharanei S, Orton S, et al. Asprosin Exerts Pro-Inflammatory Effects in THP-1 Macrophages Mediated via the Toll-like Receptor 4 (TLR4) Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):227. doi: 10.3390/ijms24010227 EDN: XUGLWU
22. Ge R, Chen JL, Zheng F, et al. Asprosin promotes vascular inflammation via TLR4-NFκB-mediated NLRP3 inflammasome activation in hypertension. *Heliyon.* 2024;10(11):e31659. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31659 EDN: KYCEWQ
23. Zheng F, Ye C, Lei JZ, et al. Intervention of Asprosin Attenuates Oxidative Stress and Neointima Formation in Vascular Injury. *Antioxid Redox Signal.* 2024;41(7-9):488–504. doi: 10.1089/ars.2023.0383 EDN: RHILLK
24. Huang Q, Chen S, Xiong X, et al. Asprosin Exacerbates Endothelium Inflammation Induced by Hyperlipidemia Through Activating IKKβ-NF-κBp65 Pathway. *Inflammation.* 2023;46(2):623–638. doi: 10.1007/s10753-022-01761-7 EDN: QCPVGR
25. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, et al. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):88. doi: 10.1186/s12944-021-01514-9 EDN: FMPELR
26. Güven C, Kafadar H. Evaluation of Plasma Asprosin Concentration in Patients with Coronary Artery Disease. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022;37(4):493–500. doi: 10.21470/1678-9741-2021-0003 EDN: YVKSIO
27. Ciftci H, Gul HF, Sahin L, et al. Serum myeloperoxidase, paraoxonase, and plasma asprosin concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Heliyon.* 2024;10(8):e29465. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29465 EDN: GQDPRN
28. Hussein HK, Aubead NM, Kzar HH, et al. Association of cord blood asprosin concentration with atherogenic lipid profile and anthropometric indices. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):74. doi: 10.1186/s13098-022-00844-7 EDN: QKDBKW
29. Wang R, Hu W. Asprosin promotes β-cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β-cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol.* 2021;236(1):215–221. doi: 10.1002/jcp.29835 EDN: VAMDTV
30. Katar M, Gevrek F. Relation of the intense physical exercise and asprosin concentrations in type 2 diabetic rats. *Tissue Cell.* 2024;90:102501. doi: 10.1016/j.tice.2024.102501 EDN: FWQZQD
31. Mishra I, Duerrschmid C, Ku Z, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *Elife.* 2021;10:e63784. doi: 10.7554/eLife.63784 EDN: YDNGPH
32. You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):25. doi: 10.1186/s12933-022-01457-0 EDN: OBAEXO
33. Hong T, Li JY, Wang YD, et al. High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:6622129. doi: 10.1155/2021/6622129 EDN: APYZIY
34. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:65. doi: 10.1186/s13098-020-00564-w EDN: AYZQCC
35. Ma L, Wang Z, Sun L, et al. Association analysis between serum asprosin and metabolic characteristics, Complications in type 2 diabetic patients with different durations. *J Diabetes Investig.* 2024;15(12):1781–1787. doi: 10.1111/jdi.14313 EDN: CTKQEH
36. Deng X, Zhao Z, Zhao L, et al. Association between circulating asprosin levels and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2022;109–110:44–50. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.04.018 EDN: DTVATA
37. Timurkaan M, Timurkaan ES. Two Important Players for Type 2 Diabetes Mellitus: Metrnl and Asprosin. *Clin Lab.* 2022;68(9). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211015 EDN: DIWDTZ
38. Yigitdol I, Gulumsek E, Demirtas D, et al. The role of serum asprosin levels in predicting the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Ir J Med Sci.* 2024;193(3):1239–1247. doi: 10.1007/s11845-024-03616-6 EDN: DFKGGZ
39. Zhong M, Tian X, Sun Q, et al. Correlation of asprosin and Nrg-4 with type 2 diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease and the Diagnostic Value. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):61. doi: 10.1186/s12902-023-01311-8 EDN: LLHHXO
40. Senyigit A, Durmus S, Tabak O, et al. The Associations between Asprosine, Clusterin, Zinc Alpha-2-Glycoprotein, Nuclear Factor Kappa B, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in the Development of Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2024;13(20):6126. doi: 10.3390/jcm13206126 EDN: LPCPXZ
41. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, et al. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(7):5443–5450. doi: 10.1007/s11033-021-06551-2 EDN: LIWWXO
42. Boz İB, Aytürk Salt S, Salt Ö, et al. Association Between Plasma Asprosin Levels and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:2515–2521. doi: 10.2147/DMSO.S424651
43. Zhong L, Long Y, Wang S, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta.* 2020;93:17–22. doi: 10.1016/j.placenta.2020.02.004 EDN: XSSPIC
44. Hu G, Si W, Zhang Q, Lv F. Circulating asprosin, irisin, and abdominal obesity in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Endokrynol Pol.* 2023;74(1):55–62. doi: 10.5603/EP.a2022.0093 EDN: ZKBQAA
45. Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol.* 2021;72(1):37–43. doi: 10.5603/EP.a2020.0059 EDN: WLMXVJ
46. Talebi SS, Rezaie S, Hajmiri MS, et al. Comparison of the effects of empagliflozin and sitagliptin, as add-on to metformin, on serum levels of asprosin and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(11):9149–9165. doi: 10.1007/s00210-024-03219-z EDN: WDGVHR
47. Dai C, Zhu W. Effects of GLP-1 receptor agonists on asprosin levels in normal weight or overweight/obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(43):e31334. doi: 10.1097/MD.0000000000031334 EDN: TEBWOY
48. Jiang A, Feng Z, Yuan L, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):34. doi: 10.1186/s13098-021-00652-5 EDN: ZDHEUJ
49. Roomi AB, Ali EA, Nori W, Rahmah MI. Asprosin is a Reliable Predictor of Osteoporosis in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women: A Case-Control Study. *Indian J Clin Biochem.* 2025;40(1):97–104. doi: 10.1007/s12291-023-01163-y EDN: DOXLVW
50. Li CH, Zhao X, Xu Y, et al. Increased serum asprosin is correlated with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):91. doi: 10.1186/s13098-024-01333-9 EDN: CGIDAW

ОБ АВТОРАХ

*** Алиева Амина Магомедовна,** канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Хаджиева Нюржанна Хусейновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Султангалиева Альбина Булатовна;
ORCID: 0009-0008-4194-8486;
eLibrary SPIN: 6613-2479;
e-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Рахаев Алик Магомедович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Эльмурзаева Джаннет Ануаровна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5640-6638;
eLibrary SPIN: 7284-3749;
e-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru

Асанов Алим Орусбиевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0000-2507-4530;
eLibrary SPIN: 1551-1342;
e-mail: asal2000@mail.ru

Ковтюх Ирина Владимировна;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: ivkovtuh@mail.ru

Этезова Элина Зупаровна;
ORCID: 0009-0004-0862-582X;
eLibrary SPIN: 9089-8680;
e-mail: e.etezova@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Amina M. Alieva,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 1 Ostrovityanov st, Moscow, Russia, 117997;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Nyurzhanna Kh. Khadzhieva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Albina B. Sultangalieva;
ORCID: 0009-0008-4194-8486;
eLibrary SPIN: 6613-2479;
e-mail: albina_sult_2002@mail.ru

Alik M. Rahaev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Dzhannet A. Elmurzaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5640-6638;
eLibrary SPIN: 7284-3749;
e-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru

Alim O. Asanov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0009-0000-2507-4530;
eLibrary SPIN: 1551-1342;
e-mail: asal2000@mail.ru

Irina V. Kovtyukh;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: ivkovtuh@mail.ru

Elina Z. Etezova;
ORCID: 0009-0004-0862-582X;
eLibrary SPIN: 9089-8680;
e-mail: e.etezova@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS646514 EDN: GZDWKY

Эпидемиология острого инфаркта миокарда в Российской Федерации и за рубежом в период с 2017 по 2024 гг.

М.М. Петрова[1], А.Р. Анохина[1,2], С.А. Устюгов[1,2], Д.С. Каскаева[1], А.А. Евсюков[1], Н.А. Шнайдер[1,3]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
[2] Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия;
[3] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является актуальной проблемой здравоохранения во всех странах мира. Цель настоящего нарративного обзора — поиск и систематизация результатов эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ в России и за рубежом. Выполнен поиск российских и зарубежных публикаций в базах данных eLibrary.ru, PubMed, Google Академия. Глубина поиска составила 5 лет. Установлено, что заболеваемость ОИМ в популяции России за анализируемый период на 100 тыс. населения была высокой и имела тенденцию к росту к 2022 г. (140,8 чел.), однако была ниже таковой по сравнению с некоторыми странами СНГ (Республика Беларусь — 174,5 чел.) и Европы (Швеция — 288,0 чел, Великобритания — 288,0 чел., Франция — 180,2 чел., Венгрия — 177,5 чел., Испания — 169,0 чел., Кипр — 160,0 чел.), а также в Новой Зеландии — 536,0 чел., США — 439,85 чел., Японии — 389,7 чел., Австралии — 352,0 чел., Иране — 343,0 чел., Китае — 231,6 чел., Танзании — 172,0 чел. Из представленных данных следует, что заболеваемость ОИМ высока в России и за рубежом с тенденцией к росту в популяции лиц среднего возраста. Это объясняет необходимость проведения российских мультицентровых эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ в возрастной категории от 45 до 59 лет в будущем для возможности разработки новых диагностических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; эпидемиология; заболеваемость; обзор.

Как цитировать:
Петрова М.М., Анохина А.Р., Устюгов С.А., Каскаева Д.С., Евсюков А.А., Шнайдер Н.А. Эпидемиология острого инфаркта миокарда в Российской Федерации и за рубежом в период с 2017 по 2024 гг. // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 263–274. DOI: 10.17816/CS646514 EDN: GZDWKY

Рукопись получена: 22.01.2025 **Рукопись одобрена:** 10.10.2025 **Опубликована online:** 12.10.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS646514 EDN: GZDWKY

Epidemiology of Acute Myocardial Infarction in the Russian Federation and Abroad from 2017 to 2024

Marina M. Petrova[1], Alena R. Anokhina[1,2], Sergey A. Ustyugov[1,2], Darya S. Kaskaeva[1], Aleksandr A. Evsyukov[1], Natalia A. Schneider[1,3]

[1] Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[2] Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
[3] Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Acute myocardial infarction (AMI) remains a major public health concern worldwide. The aim of this narrative review was to identify and summarize the results of epidemiological studies on AMI incidence in Russia and abroad. Russian and international publications were searched in the databases eLibrary, PubMed, and Google Scholar. The search covered the previous 5 years. The analysis showed that the incidence rate of AMI in the Russian population during the study period remained high, reaching 140.8 cases per 100,000 population by 2022. This rate was lower compared with some CIS countries (Belarus, 174.5 cases) and European countries (Sweden, 288.0 cases; United Kingdom, 288.0 cases; France, 180.2 cases; Hungary, 177.5 cases; Spain, 169.0 cases; Cyprus, 160.0 cases), as well as New Zealand (536.0 cases), the United States (439.9 cases), Japan (389.7 cases), Australia (352.0 cases), Iran (343.0 cases), China (231.6 cases), and Tanzania (172.0 cases). These findings indicate that the incidence of AMI remains high both in Russia and globally, with an upward trend among middle-aged individuals. This highlights the need for future multicenter epidemiological studies of AMI incidence in Russia, particularly among adults aged 45–59 years, to support the development of new diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: acute myocardial infarction; epidemiology; incidence; review.

To cite this article:
Petrova MM, Anokhina AR, Ustyugov SA, Kaskaeva DS, Evsyukov AA, Schneider NA. Epidemiology of Acute Myocardial Infarction in the Russian Federation and Abroad from 2017 to 2024. *CardioSomatics.* 2025;16(3):263–274. DOI: 10.17816/CS646514 EDN: GZDWKY

Submitted: 22.01.2025 **Accepted:** 10.10.2025 **Published online:** 12.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из ведущих причин смертности взрослого населения во всём мире [1], однако, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)[1] отмечается снижение смертности от ИБС в России с 2010 по 2019 гг. — 418,6 и 301,4 на 100 тыс. населения соответственно. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — одна из клинических форм ИБС. Ежегодно от ОИМ страдают около 7 млн человек в мире, при этом более 1/3 случаев приводят к летальному исходу [2, 3].

Согласно четвёртому универсальному определению Европейского кардиологического общества (2018 г.), принята дефиниция «инфаркт миокарда», которая обозначает острое повреждение миокарда с клиническими доказательствами ишемии [4]. Клинико-лабораторными маркёрами ОИМ считаются повышение или снижение уровня сердечного тропонина в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: симптомы ишемии миокарда, вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме; появление патологического зубца *Q* на электрокардиограмме, выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии, выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии и/или аутопсии.

Несмотря на то что в связи с увеличением продолжительности жизни популяции экономически развитых стран отмечается смещение максимального возраста первичного ОИМ до 80–90 лет [5], с медико-социальной и экономической точки зрения особое внимание клиницистов, исследователей и организаторов здравоохранения вызывает тенденция роста заболеваемости первичным ОИМ у пациентов трудоспособного возраста [6]. У таких пациентов причиной развития ОИМ могут быть как атеросклеротические, так и неатеросклеротические механизмы патогенеза, включая аномалии развития коронарных артерий, гиперкоагуляцию, спазм коронарных артерий, развитие спонтанной диссекции и др. Кроме того, в некоторых случаях установить причину ОИМ у пациентов молодого возраста не удаётся [7].

В связи с этим продолжают развиваться и модифицироваться методы первичной и вторичной профилактики ОИМ [8], однако пока не достигнуто значимого снижения показателей заболеваемости ОИМ [9–11].

ЦЕЛЬ

Проанализировать и систематизировать результаты эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ в России и за рубежом.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён поиск российских и зарубежных публикаций в русскоязычных и англоязычных базах данных: eLibrary.ru, PubMed, Google Scholar.

Критерии включения: 1) тип публикации — полнотекстовые статьи, в том числе оригинальные эпидемиологические исследования, выполненные в различных регионах РФ и различных регионах мира, тематические и систематические обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры; 2) тип исследования — продольные (кросс-секционные) и поперечные (лонгитюдные) эпидемиологические исследования ИБС, острый коронарный синдром, ОИМ; 3) эпидемиологические показатели, размещённые на официальных сайтах ВОЗ[2], Европейского кардиологического общества[3], Российского кардиологического общества[4]; 4) язык публикации — русский, английский; 5) дата публикации — с 15 января 2017 г. до 15 января 2024 г.; 6) ключевые слова — острый инфаркт миокарда, эпидемиология острого инфаркта миокарда, заболеваемость, взрослые, средний возраст.

Критерии исключения: 1) тип публикации — тезисы и материалы научных конференций; 2) постеры; 3) отсутствие доступа к полной версии статьи; 4) язык публикации — любой, кроме русского и английского; 5) дата публикации — до 15 января 2017 г.

Кроме того, в настоящий обзор включались более ранние публикации, представленные в обсуждении, для обеспечения возможности сравнения проанализированных нами результатов эпидемиологических исследований ОИМ последних 10 лет с более ранними эпидемиологическими исследованиями.

Всего, согласно критериям включения и исключения, найдено и проанализировано 490 публикаций, из них 437 публикаций не содержали достаточной информации о заболеваемости ОИМ в исследуемой популяции (например, была представлена только частота случаев ОИМ в процентах, отмечался малый размер выборки, и др.). В результате в нарративный обзор включены 52 публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Российская Федерация

За исследуемый период мы нашли 8 публикаций (табл. 1) [12–19], которые отражали эпидемиологические данные ОИМ в Москве [12], Центральном федеральном округе (ЦФО) [12–14], Сибирском

[1] WHO Mortality Database. Interactive platform visualizing mortality data. Ischaemic heart disease. Available from: https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/ischaemic-heart-disease. Accessed: 01.07.2024.
[2] World Health Organization. Available from: https://www.who.int/ Accessed: 15.06.2024.
[3] European Society of Cardiology. Available from: https://www.escardio.org/ Accessed: 14.06.2024.
[4] Russian Cardiological Society. Available from: https://scardio.ru/ Accessed: 14.06.2024.

Таблица 1. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в Российской Федерации
Table 1. Incidence of acute myocardial infarction in the Russian Federation

Регион/город	Всего человек в округе	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
Центральный федеральный округ			
Москва	13 104 177	80,0	[16]
Тверская область	1 211 183	360,4	[14]
Ивановская область	914 725	278,7	[14]
Рязанская область	1 088 918	275,1	[14]
Липецкая область	1 126 263	248,3	[14]
Костромская область	571 900	281, 3	[12]
Сибирский федеральный округ			
Республика Тыва	337 271	92,2	[14]
Кемеровская область	2 568 238	183,8	[20]
Омская область	1 832 064	220,0	[15]
Северо-Западный федеральный округ			
Санкт-Петербург	5 600 044	82,9	[14]
Псковская область	587 786	269,5	[13]
Республика Карелия	527 880	283,6	[14]
Южный федеральный округ			
Луганская Народная Республика	1 400 190	111,0	[18]
Северо-Кавказский федеральный округ			
Чеченская Республика	1 533 209	46,9	[13]
Республика Дагестан	3 209 781	40,0	[14]
Карачаево-Черкесская Республика	468 444	73,2	[14]
Республика Северная Осетия — Алания	680748	74,7	[14]
Приволжский федеральный округ			
Удмуртская Республика	1 442 251	158,0	[17]
Нижегородская область	3 081 817	288,1	[14]
Республика Башкортостан	4 077 600	97,7	[6]
Пермский край	2 508 352	236,5	[12]
Уральский федеральный округ			
Курганская область	761 586	311,6	[14]
Дальневосточный федеральный округ			
Республика Саха	997 565	91,2	[14]
Республика Бурятия	974 628	89,5	[14]
Магаданская область	134315	252,8	[12]

федеральном округе (СФО) [14, 15], Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) [13, 14], Южном федеральном округе (ЮФО) [14, 15], Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) [13, 14], Приволжском федеральном округе (ПФО) [6, 12, 13], Уральском федеральном округе (УФО) [14], Дальневосточном федеральном округе (ДФО) [12, 14].

Всего в проанализированные исследования включены 146 447 424 участника, возраст которых составил от 18 [16] до 97 лет [18]. Заболеваемость ОИМ варьировалась от 34,9/100 000 в Республике Дагестан (СКФО) [15] до 360,0/100 000 в Тверской области (ЦФО) [14].

Заболеваемость ОИМ в Москве составила 80,0/100 000 [12], что выше, чем в Санкт-Петербурге (70,5/100 000 [13]), но ниже, чем средний показатель по России (140,8/100 000 [19]). Наибольший интерес к изучению заболеваемости ОИМ за анализируемый период отмечен в СКФО [13, 14].

Кроме того, проанализированы результаты официальной медицинской статистики, представленные в «Сборнике статистических материалов по болезням системы кровообращения в Российской Федерации в 2022 году» [19], который подготовлен специалистами Департамента мониторинга, анализа и стратегического

развития здравоохранения и специалистами Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения.

Заболеваемость ОИМ во взрослой популяции РФ в 2021 и 2022 гг. составила 130,1/100 000 и 140,8/100 000 соответственно. При этом заболеваемость ОИМ в ЦФО варьировалась от 91,9/100 000 в Москве до 355,6/100 000 в Тверской области [19]. Обращает на себя внимание, что результаты, представленные А.А. Савиной и соавт. [16], основаны на официальной информации Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, как и в анализируемом нами сборнике статистических материалов [19], только за другой период (с 2007 по 2021 гг.). При этом представленные авторами эпидемиологические показатели за 2021 г. ниже, чем данные официальной статистики по Москве за 2022 г. [19], и составили 80,0/100 000 против 91,9/100 000. Противоположная тенденция прослеживается с результатами эпидемиологического исследования Е.Н. Ениной и соавт. [14], согласно которым заболеваемость ОИМ в Тверской, Ивановской и Рязанской областях в период пандемии COVID-19 незначительно выше данных официальной статистики [19] (Тверская область — 360,4/100 000 против 356,6/100 000; Ивановская область — 278,7/100 000 против 276,5/100 000; Рязанская область — 275,1/100 000 против 271,1/100 000 соответственно). В то же время результаты исследования, проведённого в Липецкой области [14], соответствовали данным официальной медицинской статистики (248,3/100 000) [19]. По другим регионам ЦФО публикаций, отражающих результаты эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ, за анализируемый период мы не нашли, однако по данным официальной статистики обнаружены следующие эпидемиологические показатели за 2022 г.: Московская область — 95,8/100 000, Калужская область — 103,9/100 000, Костромская область — 116,3/100 000, Курская область — 123,7/100 000, Воронежская область — 139,6/100 000, Белгородская область — 152,2/100 000, Тульская область — 155,2/100 000, Брянская область — 161,0/100 000, Смоленская область — 168,6/100 000, Тамбовская область — 173,5/100 000, Орловская область — 184,3/100 000, Ярославская область — 186,6/100 000 [19].

Заболеваемость в СЗФО по данным официальной медицинской статистики варьировалась от 82,2/100 000 в Санкт-Петербурге до 235,4/100 000 в Республике Карелия [19]. По данным публикации Е.Н. Ениной и соавт., заболеваемость ОИМ в Санкт-Петербурге сопоставима — 82,9/100 000 [14], однако показатели заболеваемости ОИМ в Республике Карелия значительно выше официальных данных медицинской статистики — 283,6/100 000 [14] против 235,4/100 000 [19]. Заболеваемость ОИМ в Псковской области с официальными результатами медицинской статистики за 2022 г. не сравнивалась, поскольку эпидемиологическое исследование Н.Н. Масюк и соавт. завершено в 2019 г. [13]. По другим регионам СЗФО доступных публикаций, освещающих результаты эпидемиологических исследований за последние 5 лет, мы не нашли, а по данным официальной статистики заболеваемость ОИМ в СЗФО за 2022 г. была следующей (в порядке возрастания): Калининградская область — 93,0/100 000, Ненецкий автономный округ — 122,7/100 000, Ленинградская область — 148,0/100 000, Вологодская область — 158,6/100 000, Архангельская область — 164,5/100 000, Псковская область — 191,1/100 000, Новгородская область — 205,1/100 000, Мурманская область — 206,1/100 000, Республика Коми — 222,0/100 000 [19].

Заболеваемость ОИМ в ЮФО варьировалась от 109,4/100 000 в Краснодарском крае до 187,4/100 000 в Республике Калмыкия [19]. Проведя библиографический поиск актуальных публикаций о заболеваемости ОИМ в ЮФО, мы обнаружили только одно исследование, проведённое в Луганской Народной Республике, — 111,0/100 000 [18], но сопоставить показатели с данными официальной медицинской статистики ОИМ [19] не представлялось возможным ввиду отсутствия ЛНР в списке регионов РФ на момент издания сборника Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения. В других регионах ЮФО заболеваемость ОИМ была следующей (в порядке возрастания): Волгоградская область — 118,7/100 000, Астраханская область 132,8/100 000, Севастополь — 135,4/100 000, Республика Крым — 135,5/100 000, Ростовская область — 154,3/100 000, Республика Адыгея — 159,0/100 000 [19].

Заболеваемость в СКФО по данным официальной медицинской статистики варьировалась от 38,1/100 000 в Республике Дагестан до 193,0/100 000 в Ставропольском крае [19], но по данным Е.Н. Ениной [14] показатели выше: в Республике Дагестан — 40,0/100 000 [14] против 38,1/100 000 [19]; в Карачаево-Черкесской Республике — 73,2/100 000 [14] против 64,5/100 000 [19]; в Республике Северная Осетия — Алания — 74,7 [14] против 67,8/100 000 [19]. В других регионах СКФО заболеваемость ОИМ была следующей (в порядке возрастания): Карачаево-Черкесская Республика — 64,5/100 000, Республика Северная Осетия — Алания — 67,8/100 000, Чеченская Республика — 94,5/100 000, Республика Ингушетия — 106,1/100 000, Кабардино-Балкарская Республика — 132,2/100 000 [19].

Заболеваемость ОИМ во взрослой популяции в ПФО РФ варьировалась от 97,7/100 000 в Республике Башкортостан до 270,1/100 000 в Нижегородской области по данным официальной медицинской статистики [19], что соответствовало результатам эпидемиологического исследования К.В. Тополян и соавт. в Республике Башкортостан (97,7/100 000) [6]. Однако в публикации Е.Н. Ениной и соавт. эпидемиологические показатели ОИМ за 2022 г. в Нижегородской области значительно превышали официальные статистические данные — 288,1/100 000 [14] против

270,1/100 000 [19]. В других регионах ПФО заболеваемость ОИМ в 2022 г. следующая (в порядке возрастания): Республика Мордовия — 119,0/100 000, Оренбургская область — 133,4/100 000, Республика Татарстан — 139,6/100 000, Самарская область — 148,4/100 000, Чувашская Республика — 158,4/100 000, Удмуртская Республика — 159,6/100 000, Саратовская область — 160,8/100 000, Пензенская область — 167,9/100 000, Республика Марий Эл — 168,0/100 000, Ульяновская область — 182,2/100 000, Пермский край — 207,0/100 000 [19].

Заболеваемость в ЮФО по данным официальной медицинской статистики имела большой диапазон: от 110,1/100 000 в Ханты-Мансийском автономном округе до 300,0/100 000 в Курганской области [19]. Однако в исследовании Е.Н. Ениной и соавт. заболеваемость ОИМ в Курганской области была выше и составила 311,6/100 000 [14]. В других регионах ЮФО доступных эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ мы не обнаружили, но по данным официальной статистики за 2022 г. она была следующей (в порядке возрастания): Ямало-Ненецкий автономный округ — 128,1/100 000, Свердловская область — 137,9/100 000, Челябинская область — 157,4/100 000, Тюменская область — 188,7/100 000 [19].

Официальные данные о заболеваемости ОИМ в СФО варьировались от 77,7/100 000 в Республике Тыва до 242,1 в Республике Хакасия [19], хотя по данным эпидемиологических исследований [14] показатели были выше и достигали 92,2/100 000. По результатам исследования А.Г. Петрова и соавт. заболеваемость ОИМ в Кемеровской области также выше показателей официальной статистики — 183,8/100 000 [20] против 161,8/100 000 [19]. В других регионах СФО заболеваемость ОИМ за 2022 г. распределилась следующим образом: Иркутская область — 110,5/100 000; Томская область — 121,1/100 000; Красноярский край — 122,6/100 000; Новосибирская область — 128,4/100 000; Республика Алтай — 148,0/100 000; Алтайский край — 169,3/100 000; Омская область — 184,4/100 000 [19].

Официальные показатели заболеваемости ОИМ в ДФО за 2022 г. варьировались от 89,5/100 000 в Республике Бурятия до 227,9/100 000 в Магаданской области [19], хотя в исследовании Е.Н. Ениной и соавт. заболеваемость выше в нескольких регионах, включая Республику Бурятия (99,5/100 000 [14] против 89,5/100 000 [19]), Республику Саха (Якутия) — 91,2/100 000 [14] против 90,6/100 000 [19]. Других публикаций, освещающих локальные эпидемиологические исследования ОИМ за анализируемый период в ДФО, не найдено, но по данным официальной статистики заболеваемость ОИМ за 2022 г. распределилась следующим образом: Приморский край — 113,0/100 000; Забайкальский край — 127,3/100 000; Хабаровский край — 136,1/100 000; Камчатский край — 144,7/100 000; Сахалинская область — 146,6/100 000; Еврейская автономная область — 195,8/100 000; Чукотский автономный округ — 191,1/100 000; Амурская область — 215,5/100 000 [19].

Страны Европы

Мы исследовали 15 публикаций, которые отражали результаты эпидемиологических исследований в странах Западной и Восточной Европы (табл. 2) [22–36]. Всего в проанализированные публикации включён 50 359 821 человек в возрасте от 20 [23] до 95 лет [25]. Заболеваемость ОИМ в странах Европы варьировалась в широком диапазоне — от 7,8/100 000 в Туркменистане [33] до 288,0/100 000 в Швеции и Великобритании [32, 34]. Только в трех странах (Азербайджан [22], Норвегия [23] и Испания [32]) заболеваемость ОИМ рассчитана в разных возрастных категориях. При этом у пациентов среднего возраста заболеваемость ОИМ составила: в Азербайджане — от 6,6/100 000 до 43,0/100 000 в возрасте от 40–44 лет до 55–59 лет соответственно [22]; в Норвегии — 97,6/100 000 в возрасте 40–49 лет [23]; в Испании — 169,0/100 000 и 28,0/100 000 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 64 лет соответственно [32].

Северная и Южная Америка

В Северной и Южной Америке мы нашли всего 2 публикации, которые отражали результаты эпидемиологических исследований за анализируемый период (табл. 3) [35, 36]. К сожалению, другие доступные публикации отражали исследования заболеваемости ОИМ, проведённые ранее 2018 г., или не соответствовали критериям включения/исключения. Всего в проанализированные публикации включены 778 719 человек в возрасте от 53 лет до 81 года [36]. Заболеваемость ОИМ варьировалась от 78,75/100 000 в Чили (Южная Америка) [36] до 439,85/100 000 в США (Северная Америка) [36].

Африканский регион

Найдено только 3 доступные публикации с результатами эпидемиологических исследований в странах Африки, включая Танзанию [37], Нигерию [38] и ЮАР [39] (табл. 4). Всего в проанализированные исследования включены 3057 человек. Средний возраст участников указан только в одном исследовании, проведённом в ЮАР, и составил 56 лет [39]. Заболеваемость ОИМ в Африканском регионе варьировалась от 15,15/100 000 в ЮАР [39] до 172,0/100 000 в Танзании [37]. В Нигерии [38] заболеваемость ОИМ составила промежуточное значение (59,1/100 000).

Страны Восточного Средиземноморья

Публикации эпидемиологической заболеваемости ОИМ в странах Восточного Средиземноморья также были одиночными. Мы выявили всего 2 публикации исследователей из Ирана [40] и ОАЭ [41] (табл. 5). Всего в исследования включены 4797 человек. Возраст участников в этих публикациях не представлен. Заболеваемость ОИМ в Иране составила 343,0/100 000 [40], а в ОАЭ в 4 раза ниже — 85/100 000 [41].

Таблица 2. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в странах Европы
Table 2. Incidence of acute myocardial infarction in European Countries

Регион/город	Объём выборки (количество человек)	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
Италия (Пьемонт)	116 816	24,5	[21]
Азербайджан	54 383	40–44 лет — 6,6; 45–49 лет — 17,8; 50–54 лет — 18,1; 55–59 лет — 43,0	[22]
Норвегия	33 439	20–29 лет — 2,1; 30–39 лет — 16,9; 40–49 лет — 97,6	[23]
Исландия	2852	58,0	[24]
Франция	519 400	180,2	[25]
Беларусь	9 708 110	174,5	[26]
Кипр	315 400	160,0	[27]
Дания	1716	80,0	[28]
Венгрия	9 800 000	177,5	[29]
Исландия	447	55,9	[30]
Казахстан	510	127,6	[31]
Испания (Каталония)	488 804	35–64 лет — 98,5; 85–94 лет — 1845,0	[32]
Швеция	10 548 336	288, 0	[33]
Туркменистан	7 057 841	7,8	[33]
Великобритания	915 000	288,0	[34]

Таблица 3. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в странах Северной и Южной Америки
Table 3. Incidence of acute myocardial infarction in the South America

Регион/город	Объём выборки (количество человек)	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
США	645 935	439,85	[36]
Чили	132 784	78,75	[35]

Таблица 4. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в Африканском регионе
Table 4. Incidence of acute myocardial infarction in the African Region

Регион/город	Объём выборки (количество человек)	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
Танзания	1399	172,0	[37]
Нигерия	1072	59,1	[38]
Южная Африка (Западно-Капская провинция)	586	15,15	[39]

Таблица 5. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в регионе Восточного Средиземноморья
Table 5. Incidence of acute myocardial infarction in the eastern Mediterranean Region

Регион/город	Объём выборки (количество человек)	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
Иран	3820	343,0	[40]
Объединенные Арабские Эмираты	977	85,0	[41]

Западно-Тихоокеанский регион

Интерес исследователей к изучению заболеваемости ОИМ в Западно-Тихоокеанском регионе был выше. За последние 5 лет опубликованы результаты 8 эпидемиологических исследований (табл. 6) [42–49]. Общая выборка составила 80 392 319 участников. Заболеваемость ОИМ варьировалась от 18,01/100 000 в Сингапуре [42] до 403,5/100 000 в Новой Зеландии [43]. Интересно, что дизайн исследований отличался от такового в других регионах мира, поскольку в ряде публикаций авторов из Австралии [44], Новой Зеландии [43], Японии [45] и Сингапура [42] заболеваемость ОИМ рассчитана отдельно для мужчин и женщин. Так, в Австралии этот показатель составил 483,0 и 228,0 на 100 тыс. среди мужского и женского населения соответственно [44]; в Новой Зеландии — 536,0/100 000 и 271,0/100 000 [43]; в Японии — 389,7/100 000 и 221,8/100 000 [45]; в Сингапуре — 34,32/100 000 и 17,35/100 000 соответственно [42]. При этом заболеваемость ОИМ у мужчин статистически значимо превышала таковую у женщин (p <0,005). В Австралии [44] и Корее [46] заболеваемость ОИМ рассчитана в разных возрастных группах населения. Наиболее высокая заболеваемость ОИМ в Австралии наблюдалась в возрастной группе старше 65 лет (1380/100 000) по сравнению с возрастными группами 40–64 года (286/100 000) и 15–39 лет (11/100 000) [44]. В Корее заболеваемость ОИМ варьировалась: 66,4/100 000 — в возрасте 50–59 лет; 29,3/100 000 — в возрасте 40–49 лет; 6,9/100 000 — в возрасте 30–39 лет; 0,3/100 000 — в возрасте 29 лет и младше [46].

Регион Юго-Восточной Азии

Доступных публикаций эпидемиологических исследований ОИМ, проведённых за анализируемый период (2018–2022 гг.), в этом регионе мы не обнаружили, хотя в наукоёмких библиографических базах данных представлены публикации, отражающие исследования ранее 2018 г., которые не вошли в настоящий нарративный обзор.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий нарративный обзор продемонстрировал, что проблема ОИМ — глобальное бремя здравоохранения не только в России, но и в мире в целом. Эпидемиологические исследования в РФ [19] и в странах Западной Европы (например, в Швеции[5]) свидетельствуют о росте заболеваемости ОИМ в 2021–2022 гг., несмотря на национальные программы профилактики и лечения ИБС и внедрение в клиническую практику лекарственных средств новых поколений, а также высокотехнологичных медицинских эндоваскулярных технологий.

Обращает на себя внимание, что заболеваемость ОИМ в РФ была ниже в период пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) [14]. Вероятно, этот феномен можно объяснить смещением акцентов при госпитализации пациентов по неотложным показаниям и перепрофилированием соматических отделений круглосуточных стационаров в инфекционные госпитали в период пандемии. Не исключается, что пациенты с ОИМ в период пандемии либо своевременно не были госпитализированы, либо в случаях летальных исходов в качестве основного заболевания выставлен COVID-19, а не ОИМ.

К сожалению, в отечественных исследованиях, как и в большинстве доступных зарубежных эпидемиологических исследований, отдельно не изучалась заболеваемость ОИМ у пациентов среднего возраста (в возрастной категории от 45 до 59 лет), хотя бремя здравоохранения на ОИМ в этой возрастной категории может быть выше

Таблица 6. Заболеваемость острым инфарктом миокарда в Западно-Тихоокеанском регионе
Table 6. Incidence of acute myocardial infarction in the western Pacific Region

Регион/город	Объём выборки (количество человек)	Заболеваемость (на 100 000 в год)	Ссылка
Австралия	26 256 970	352,0; старше 65 лет — 1380,0; 40–64 года — 286,0; 15–39 лет — 11,0	[44]
Пекин, Китай	259 830	231,6	[49]
Япония	1587	389,7 — мужчины; 221,8 — женщины	[45]
Новая Зеландия	2 275 300	536,0 — мужчины; 271,0 — женщины	[43]
Сингапур	133 868	18,01; менее 65 лет — 10,99; 34,32 — мужчин; 17,35 — женщин	[42]
Корея	33 988	66,2	[48]
Корея	51 430 018	50–59 лет — 66,4; 40–49 лет — 29,3; 30–39 лет — 6,9; 29 лет и младше — 0,3	[46]
Вьетнам (Тхань Хоа и Хайфон)	758	23,0	[47]

[5] Sköldin K, Ziegler B. Statistics on Myocardial Infarctions 2022. National Patient Register and National Cause of Death Register, National Board of Health and Welfare: official statistics of Sweden; Art.no: 2023-11-8838. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2023-11-8839.pdf

из-за прямых и непрямых трудовых потерь [50]. В 3 зарубежных исследованиях показан экспоненциальный рост заболеваемости ОИМ в этой возрастной категории. В частности, в азербайджанском эпидемиологическом исследовании в когорте лиц среднего возраста отмечен статистически значимый рост заболеваемости ОИМ каждые 5 лет: 40–44 лет — 6,6/100 000; 45–49 лет — 17,8/100 000; 50–54 лет — 18,1/100 000; 55–59 лет — 43,0/100 000 [22]. Такая же тенденция продемонстрирована в норвежском [23] и корейском [46] эпидемиологических исследованиях, что позволяет предполагать отсутствие расовых и этнических особенностей эпидемиологии ОИМ у пациентов среднего возраста. Однако пока исследований недостаточно, чтобы подтвердить эти гипотезу.

В целом заболеваемость ОИМ в популяции РФ за анализируемый период времени оставалась высокой и имела тенденцию к росту к 2022 г. (140,8/100 000) [19], но была ниже по сравнению с некоторыми странами СНГ (Республика Беларусь — 174,5/100 000 [26]) и Европы (Швеция — 288,0/100 000 [32], Великобритания — 288,0/100 000 [34], Франция — 180,2/100 000 [25], Венгрия — 177,5/100 000 [28], Испания — 169,0/100 000 [31], Кипр — 160,0/100 000 [27]), а также в Новой Зеландии — 536,0/100 000 [43], США — 439,85/100 000 [36], Японии — 389,7/100 000 [45], Австралии — 352,0/100 000 [44], Иране — 343,0/100 000 [40], Китае — 231,6/100 000 [49], Танзании — 172,0/100 000 [37].

Настоящий нарративный обзор показал, что заболеваемость ОИМ выше в экономически развитых странах по сравнению с развивающимися странами. Вероятно, это обусловлено тенденцией к постарению населения экономически развитых стран. Например, испанское эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что заболеваемость ОИМ у лиц старческого возраста (75–90 года) в 18,7 раза выше, чем у лиц молодого и среднего возрастов (35–64 года) [31].

Ограничения настоящего обзора: практически все цитируемые отечественные публикации основаны на данных отчётных форм №12, однако данные этих форм не являются результатами эпидемиологических исследований, соответственно и публикации на основании этих данных не являются анализом эпидемиологических исследований. Кроме того, в большинстве зарубежных исследований и во всех эпидемиологических исследованиях ОИМ за анализируемый период не представлены данные, отражающие вариабельность заболеваемости ОИМ в зависимости от пола и возраста пациентов. В связи с этим оценить эти эпидемиологические характеристики не представлялось возможным. Кроме того, найдены публикации, в которых заболеваемость ОИМ рассчитана в процентах от общей выборки, величина которой варьировала в широком диапазоне [51, 52]. Проанализированные российские и зарубежные исследования характеризовались различным дизайном, вариабельным объёмом выборок и длительности исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий систематический обзор свидетельствует о том, что заболеваемость ОИМ высока в России и в большинстве регионов мира. При этом заболеваемость ОИМ имеет неуклонный тренд к росту в зависимости от возраста населения со значимым повышением рассматриваемого эпидемиологического показателя, начиная со среднего возраста (45–59 лет по новой классификации ВОЗ). Это объясняет необходимость проведения крупных (мультицентровых) эпидемиологических исследований заболеваемости ОИМ у лиц среднего возраста в будущем для разработки новых подходов к менеджменту рассматриваемого сердечно-сосудистого заболевания у трудоспособного населения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.М. Петрова — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием; А.Р. Анохина — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи; С.А. Устюгов — администрирование проекта, руководство исследованием; Д.С. Каскаева — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Евсюков — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Н.А. Шнайдер — определение концепции, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 123022800057,-6 на базе Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.M. Petrova: conceptualization, project administration, supervision; A.R. Anokhina: data curation, formal analysis, writing—original draft; S.A. Ustyugov: project administration, supervision; D.S. Kaskaeva: formal analysis, writing—review & editing; A.A. Evsyukov: data curation, writing—review & editing; N.A. Schneider: conceptualization, formal analysis, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding source: The study was conducted as part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 123022800057-6)

at Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349

2. Liu X, Wang L, Wang Y, et al. Myocardial infarction complexity: A multi-omics approach. *Clin Chim Acta.* 2024;552:117680. doi: 10.1016/j.cca.2023.117680

3. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov.* 2018(8):98–103. doi: 10.17116/jnevro201811808198 EDN: YABJQD

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617

5. Pereverzeva KG, Galus AS, Peregudova NN, et al. Myocardial infarction in centenarians: features of the clinical picture, management tactics, outcomes. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2023;18(1):1–5. doi: 10.14300/mnnc.2023.1800 EDN: PSPGWM

6. Topalyan KV, Kalininskaya AA. Incidence of acute coronary syndrome in the Russian Federation and the Republic of Bashkortostan. *Healthcare Manager.* 2023;12:98–106. doi: 10.21045/1811-0185-2023-12-98-106 EDN: FCKKAS

7. Prokhorikhin AA, Peshkilev VD, Zubarev DD, et al. Clinical case of acute myocardial infarction against the background of complete well-being in a 16-year-old teenager. *Translational Medicine.* 2023;10(2):105–115. doi: 10.18705/2311-4495-202310-2-105-115 EDN: OLWDAC

8. Kinsara AJ, Aljehani R, Wolszakiewicz J, et al. The Prevention and Cardiac Rehabilitation Group of the Saudi Heart Association Recommendations Regarding Establishing a Cardiac Rehabilitation Service. *J Saudi Heart Assoc.* 2023;35(3):205–213. doi: 10.37616/2212-5043.1346

9. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12872-023-03231-w

10. Yao H, Ekou A, Niamkey T, et al. Acute Coronary Syndromes in Sub-Saharan Africa: A 10-Year Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e021107. doi: 10.1161/JAHA.120.021107

11. Kumar R, Ammar A, Qayyum D, et al. Increasing Incidence of ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in Young South Asian Population, a Challenge for the World? An Assessment of Clinical and Angiographic Patterns and Hospital Course of Premature Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2023:205:190–197. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.138

12. Savina AA, Feiginova SI. Dynamics of incidence of diseases of the circulatory system in the adult population of the Russian Federation in 2007–2019. Social aspects of public health. 2021;67(2):1. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1

13. Masyuk NN, Usacheva EV, Kulikova OM. Socio-economic indicators of regions and the incidence of myocardial infarction in the population. *Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine.* 2020;28(4):568–575. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-4-568-575 EDN: HGKQWJ

14. Enina EN, Stupak VS, Ivanova MA, Vankov DV. Dynamics of primary incidence rates of acute and repeated myocardial infarction and acute cerebrovascular accidents in the adult population in the constituent entities of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic. *Modern Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2023;(4):253–272. doi: 10.24412/2312-2935-2023-4-253-272 EDN: AQQYAV

15. Gudinova ZhV, Usacheva EV, Berezhnoy KO. Incidence of myocardial infarction in the Russian Federation, the Siberian Federal District and the Omsk Region. Problems of social hygiene, health care and history of medicine. 2018;26(6):397–400. doi: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-397-400 EDN: YVWRSX

16. Savina AA, Feiginova SI, Grigorov AA, et al. The effectiveness of programs for the prevention of myocardial infarction in terms of mortality from this cause. *Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine.* 2023;31(S2):1146–1152. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1146-1152 EDN: MFYYCJ

17. Savelyeva TA, Vorontsova AA, Popova NM. Analysis of the incidence of acute myocardial infarction in the population of the Udmurt Republic for 2018. *Modern Science.* 2020;11(3):305–311. EDN: WSGOYL

18. Voronov MV, Kapustina EN, Skrypnik NN. Incidence of myocardial infarction in the Lugansk People's Republic and its laboratory diagnosis. *Bulletin of Lugansk State Pedagogical University. Series 4. Biology. Medicine. Chemistry.* 2022;1(75):35–39. EDN: UZSDKP

19. Deev IA, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system in the Russian Federation in 2022 statistical materials. FSBI „TsNIIOIZ" Ministry of Health of Russia, 2023. ISBN 978-5-94116-131-7

20. Petrov AG, Abramov NV, Makarov SA, et al. Dynamics of the incidence of myocardial infarction in the population of Kuzbass and the Russian Federation for the period 2011-2019. *Medicine in Kuzbass.* 2022;21(1):33–38. doi: 10.24412/2687-0053-2022-1-33-38 EDN: BOWTKJ

21. Bruno F, Moirano G, Budano C, et al. Incidence trends and long-term outcomes of myocardial infarction in young adults: Does gender matter? *Int J Cardiol.* 2022;357:134–139. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.012

22. Azizov VA, Khatamzade EM, Nuriev AA, et al. Age and Sex Risk of Mortality Due to Myocardial Infarction in Azerbaijan. *Medical News.* 2020;306(3):78–80. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastno-polovoy-risk-smertnosti-vsledstvie-infarkta-miokarda-v-azerbaydzhane Accessed: 09.05.2024.

23. Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart.* 2020;106(18):1420–1426. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316067

24. Gautadottir K, Gudmundsdottir IJ, Sigurdsson MI, Andersen K. Acute myocardial infarction in young adults: incidence, risk factors and prognosis]. *Laeknabladid.* 2022;108(10):439–445. doi: 10.17992/lbl.2022.10.709

25. Kuhn J, Olie V, Grave C, et al. Estimating the Future Burden of Myocardial Infarction in France Until 2035: An Illness-Death Model-Based Approach. *Clin Epidemiol.* 2022;14:255–264. doi: 10.2147/CLEP.S340031

26. Zhelyazko VV, Sokol OA. Analysis of long-term dynamics of the incidence of myocardial infarction in the population of the Republic of Belarus for 2010–2016. Belarusian State University, MGEI named after. A.D. Sakharova BSU, Minsk. Available from: https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/22264/p928.pdf?sequence=1&isAllowed=y Accessed: 15.06.2024.

27. Antoniades L, Christodoulides T, Georgiou P, et al. Epidemiology of acute coronary syndromes in the Mediterranean island of Cyprus (CYPACS study, Cyprus study of acute coronary syndromes). *Hellenic J Cardiol.* 2014;55(2):139–49.

28. Helgestad OKL, Josiassen J, Hassager C, et al. Temporal trends in incidence and patient characteristics in cardiogenic shock following acute myocardial infarction from 2010 to 2017: a Danish cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1370–1378. doi: 10.1002/ejhf.1566

29. Janosi A, Pach FP, Erdos G, et al. Incidence, pre-hospital delay and prognosis of acute myocardial infarction in big regions of Hungary: Population data from the Hungarian myocardial infarction registry. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14831. doi: 10.1111/ijcp.14831
30. Snorrason EL, Johannnesdottir BK, Aspelund T, et al. Long-term survival of patients with acute myocardial infarction in Iceland. *Laeknabladid.* 2018;104(11):491–497. doi: 10.17992/lbl.2018.11.203
31. Abdrakhmanova SA, Zhangazieva KKh, Tuyakova NS, et al. Risk factors for recurrent myocardial infarction in the Kazakh population. *Atherosclerosis.* 2023;19(3):263–264. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-263-264 EDN: PUWTOB
32. Vazquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, et al. Acute Myocardial Infarction Population Incidence and Mortality Rates, and 28-day Case-fatality in Older Adults. The REGICOR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(9):718–725. doi: 10.1016/j.rec.2017.10.019
33. Amannepesov NK, Ergeshov MB. Incidence of acute myocardial infarction and cerebral infarction as an indicator of the effectiveness of the fight against chronic non-infectious diseases in Turkmenistan. *National Health Care.* 2023;4(2):33–39. doi: 10.47093/2713-069X.2023.4.2.33-39 EDN: NWONFP
34. Asaria P, Elliott P, Douglass M, et al. Acute myocardial infarction hospital admissions and deaths in England: a national follow-back and follow-forward record-linkage study. 2017;2(4):e191–e201. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30032-4
35. Nazzal C, Lefian A, Alonso F. Incidencia de infarto agudo de miocardio en Chile, 2008-2016. *Rev Med Chil.* 2021;149(3):323–329. doi: 10.4067/s0034-98872021000300323
36. Odoi EW, Nagle N, Zaretzki R, et al. Sociodemographic Determinants of Acute Myocardial Infarction Hospitalization Risks in Florida. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(11):e012712. doi: 10.1161/JAHA.119.012712
37. Hertz JT, Madut DB, Rubach MP, et al. Incidence of Acute Myocardial Infarction in Northern Tanzania: A Modeling Approach Within a Prospective Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15). doi: 10.1161/JAHA.121.021004
38. Isezuo S, Sani MU, Talle A, et al; RACE-Nigeria Registry Investigators. Registry for Acute Coronary Events in Nigeria (RACE-Nigeria): Clinical Characterization, Management, and Outcome. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e020244. doi: 10.1161/JAHA.120.020244
39. Cilliers JCD, Joubert L, Beyers B, et al. The incidence and outcomes of high-risk acute coronary syndromes in Western Cape Province, South Africa: A prospective cohort study. *S Afr Med J.* 2023;113(5):25–29. doi: 10.7196/SAMJ.2023.v113i5.16764
40. Soleimani M, Bagheri N. Spatial and temporal analysis of myocardial infarction incidence in Zanjan province, Iran. *BMC Public Health.* 2021;1667(21). doi: 10.1186/s12889-021-11695-8.
41. Al-Shamsi S, Regmi D, Govender RD. Incidence of cardiovascular disease and its associated risk factors in at-risk men and women in the United Arab Emirates: a 9-year retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):148. doi: 10.1186/s12872-019-1131-2
42. Ho JSY, Ho AFW, Jou E, et al. Association between the extension of smoke-free legislation and incident acute myocardial infarctions in Singapore from 2010 to 2019: an interrupted time-series analysis. *BMJ Glob Health.* 2023;8(10): e012339. doi: 10.1136/bmjgh-2023-012339
43. Camacho X, Nedkoff L, Wright LF, et al. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1·95 million events in 80·4 million people in four countries. *Lancet Public Health.* 2022;7(3):e229-e239. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00006-8
44. Chew NWS, Chong B, Kuo SM, et al. Trends and predictions of metabolic risk factors for acute myocardial infarction: findings from a multiethnic nationwide cohort. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;37:100803. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100803
45. Sawayama Y, Takashima N, Harada A, et al. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction: A Report from a Population-Based Registry in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(10):1407–1419. doi: 10.5551/jat.63888
46. Kim RB, Kim JR, Hwang JY. Epidemiology of myocardial infarction in Korea: hospitalization incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Health.* 2022;44:e2022057. doi: 10.4178/epih.e2022057
47. Hoa L, Quyen T, Hoang V, et al. Characteristics, in-hospital management, and complications of acute myocardial infarction in northern and Central Vietnam. *Int J Cardiol.* 2022:364:133–138. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.044
48. Seo Y, Moon J, Lee HH, et al. Incidence and case fatality of acute myocardial infarction in Korea, 2011-2020. *Epidemiol Health.* 2024;46:e2024002. doi: 10.4178/epih.e2024002
49. Chang J, Deng Q, Guo M, et al. Trends and Inequalities in the Incidence of Acute Myocardial Infarction among Beijing Townships, 2007-2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12276. doi: 10.3390/ijerph182312276
50. Kondrikova NV, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Patient after coronary artery bypass surgery: focus on restoration of working capacity. *Siberian Medical Review.* 2017;5(107):109–114. doi: 10.20333/2500136-2017-5-109-114
51. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(8):1047–1056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
52. Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some regions of Russia and its prognostic significance. *Russ J Cardiol.* 2022;27(6):9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952 EDN: OCPROJ

ОБ АВТОРАХ

*** Анохина Алена Руслановна;**
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;
ORCID: 0000-0001-9528-762X;
eLibrary SPIN: 9055-9403;
e-mail: alena.anohina.rus@yandex.ru
Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8493-0058;
eLibrary SPIN: 3531-2179;
e-mail: Stk99@yandex.ru
Устюгов Сергей Александрович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-3105-1946;
eLibrary SPIN: 9045-7075;
e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Alena R. Anokhina;**
address: 1 Partizan Zheleznyak st, Krasnoyarsk, Russia, 660022;
ORCID: 0000-0001-9528-762X;
eLibrary SPIN: 9055-9403;
e-mail: alena.anohina.rus@yandex.ru
Marina M. Petrova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-8493-0058;
eLibrary SPIN: 3531-2179;
e-mail: Stk99@yandex.ru
Sergey A. Ustyugov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-3105-1946;
eLibrary SPIN: 9045-7075;
e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

Каскаева Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-0794-2530;
eLibrary SPIN: 7542-4639;
e-mail: dashakas.ru@mail.ru

Евсюков Александр Александрович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-1575-633X;
eLibrary SPIN: 2705-9662;
e-mail: evsukovsasha@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2840-837X;
eLibrary SPIN: 6517-0279;
e-mail: naschnaider@yandex.ru

Darya S. Kaskaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-0794-2530;
eLibrary SPIN: 7542-4639;
e-mail: dashakas.ru@mail.ru

Aleksandr A. Evsyukov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-1575-633X;
eLibrary SPIN: 2705-9662;
e-mail: evsukovsasha@mail.ru

Natalia A. Schneider, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-2840-837X;
eLibrary SPIN: 6517-0279;
e-mail: naschnaider@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678062 EDN: NVNJVC

Кардиомиопатия на фоне некомпактного миокарда у пациента с декстрокардией: клинический случай

М.С. Паршин[1], И.Д. Кузиев[1], А.В. Семченко[2], С.И. Кротова[1], А.И. Поляков[1], С.Р. Гасанова[1], Н.С. Бархатов[1], И.М. Воронин[1]

[1] Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия;
[2] Городская клиническая больница № 4 г. Тамбова, Тамбов, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сочетание кардиомиопатии и декстрокардии представляет значительный клинический интерес в связи с редкостью и сложностью патогенеза, который может быть связан с общими нарушениями эмбриогенеза. Проведён анализ клинического случая пациента 45 лет с декстрокардией, госпитализированного в кардиологическое отделение. Использованы данные физикального осмотра, лабораторных (общий и биохимический анализы крови, мочи) и инструментальных (эхокардиография, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография сердца) методов исследования.

Описание клинического случая. В статье освещены современные данные об этиологии, генетических аспектах и клинических проявлениях этих заболеваний. Особое внимание уделено смешанной этиологии, при которой взаимодействие генетических мутаций (более 1400 идентифицированных генов, включая гены саркомерных белков) с экзогенными факторами (токсины, воспаление, метаболические нарушения) усложняет патогенез и клиническое течение. Примером такого сочетанного поражения является клинический случай с редкой анатомической аномалией — декстрокардией, при которой сердце расположено в правой половине грудной клетки. Данное сочетание встречается довольно редко в современном мире, поэтому необходимо акцентировать внимание на комплексной диагностике, учитывающей генетические, экологические и коморбидные факторы, а также на междисциплинарном подходе для улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Заключение. Представленный случай подчёркивает важность тщательной диагностики, включая современные методы визуализации (магнитно-резонансная томография), для выявления специфических фенотипов кардиомиопатии (некомпактный миокард левого желудочка) у пациентов с редкими анатомическими аномалиями. Комплексный индивидуальный подход позволяет успешно применять стандартные схемы терапии и добиваться положительных результатов. Показана целесообразность дальнейшего генетического тестирования.

Ключевые слова: декстрокардия; некомпактный миокард левого желудочка; кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Как цитировать:
Паршин М.С., Кузиев И.Д., Семченко А.В., Кротова С.И., Поляков А.И., Гасанова С.Р., Бархатов Н.С., Воронин И.М. Кардиомиопатия смешанной этиологии у пациента с декстрокардией: клинический случай // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 275–283. DOI: 10.17816/CS678062 EDN: NVNJVC

Рукопись получена: 02.04.2024 **Рукопись одобрена:** 10.10.2025 **Опубликована online:** 15.10.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678062 EDN: NVNJVC

Cardiomyopathy Associated With Noncompaction Myocardium in a Patient With Dextrocardia: A Case Report

Mihail S. Parshin[1], Ibrokhimdzhon D. Kuziev[1], Alexandra V. Semchenko[2], Sofia I. Krotova[1], Artem I. Polyakov[1], Svetlana R. Gasanova[1], Nikita S. Barkhatov[1], Igor M. Voronin[1]

[1] Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia;
[2] City Clinical Hospital No. 4, Tambov, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The coexistence of cardiomyopathy and dextrocardia is of considerable clinical interest due to its rarity and the complexity of its pathogenesis, which may involve common embryogenetic abnormalities. A clinical case analysis was performed in a 45-year-old patient with dextrocardia who was admitted to the cardiology department. Data from physical examination, laboratory testing (complete blood count, biochemical analysis of blood and urine), and instrumental studies (echocardiography, electrocardiography, chest radiography, and cardiac magnetic resonance imaging) were used.

CASE DESCRIPTION: The article highlights current data on the etiology, genetic aspects, and clinical manifestations of the coexistence of cardiomyopathy and dextrocardia. Particular attention is given to mixed etiology, in which the interaction of genetic mutations (over 1,400 identified genes, including those encoding sarcomeric proteins) with exogenous factors (toxins, inflammation, and metabolic disorders) contributes to the complex pathogenesis and clinical course. An example of such a combined disorder is presented in a clinical case involving a rare anatomical anomaly—dextrocardia, in which the heart is located in the right hemithorax. This combination is quite rare in modern clinical practice; therefore, special attention should be given to a comprehensive diagnostic approach that considers genetic, environmental, and comorbid factors, as well as to the importance of an interdisciplinary strategy aimed at improving prognosis and quality of life.

CONCLUSION: The presented case underscores the importance of thorough diagnostics, including advanced imaging modalities (MRI), for identifying specific cardiomyopathy phenotypes such as left ventricular noncompaction (LVNC) in patients with rare anatomical anomalies. A comprehensive, individualized approach enables the successful implementation of standard therapeutic regimens and achievement of favorable outcomes. The need for further genetic testing is emphasized.

Keywords: dextrocardia; left ventricular noncompaction; cardiomyopathy; chronic heart failure; Wolff–Parkinson–White syndrome.

To cite this article:
Parshin MS, Kuziev ID, Semchenko AV, Krotova SI, Polyakov AI, Gasanova SR, Barkhatov NS, Voronin IM. Cardiomyopathy Associated with Left Ventricular Noncompaction in a Patient with Dextrocardia: A Clinical Case. *CardioSomatics.* 2025;16(3):275–283. DOI: 10.17816/CS678062 EDN: NVNJVC

Submitted: 02.04.2024 **Accepted:** 10.10.2025 **Published online:** 15.10.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Кардиомиопатии — гетерогенная группа заболеваний миокарда, характеризующаяся структурными и функциональными нарушениями, не связанными с ишемической болезнью сердца, клапанной патологией, артериальной гипертензией или врождёнными пороками сердца [1]. Этиология кардиомиопатии может быть генетической, смешанной или приобретённой. Смешанная этиология подразумевает взаимодействие генетической предрасположенности (известно более 1400 ассоциированных генов, включая гены саркомерных белков) с экзогенными факторами (токсины, воспаление, метаболические нарушения), что усложняет патогенез и клиническую картину [2, 3].

Декстрокардия — редкая анатомическая аномалия, при которой сердце расположено в правой половине грудной клетки. Её распространённость составляет около 1 на 8000–25 000 новорождённых [4]. Различают изолированную декстрокардию и *situs inversus* с полным обратным расположением органов. Аномалия связана с мутациями генов, регулирующих латерализацию органов на ранних стадиях эмбриогенеза (*ZIC3*, *PITX2*, *ACVR2B/NODAL*) [5, 6].

Сочетание декстрокардии с конкретными фенотипами кардиомиопатии, в частности с некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ), представляет особый интерес, поскольку обе патологии могут иметь общую генетическую природу, связанную с нарушением эмбрионального развития сердца [7]. Диагностика у таких пациентов осложнена атипичным расположением сердца, что требует особого подхода к интерпретации данных электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) [8, 9].

ЭКГ позволяет зафиксировать электрическую активность сердца, что имеет критическое значение для выявления нарушений ритма и проводимости. У пациентов с декстрокардией интерпретация ЭКГ может требовать дополнительных усилий из-за изменения расположения электрической оси сердца, что может вводить в заблуждение в контексте диагностики различных аритмий [4].

При декстроверсии на ЭКГ в I стандартном и в левых грудных отведениях зубец *P* — положительный, отмечается увеличение вольтажа комплекса *QRS* от V_6R до V_1–V_2 с последующим снижением к V_6. При декстрапозиции на ЭКГ в I стандартном и в левых грудных отведениях зубец *P* — положительный, отмечается перегрузка правых отделов сердца.

Рентгенография грудной клетки также является ценным вспомогательным методом, позволяющим визуализировать размеры сердца и состояние лёгких. У пациентов с зеркальной декстрокардией правый контур сердечно-сосудистого силуэта образуют дуги левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия, лёгочного ствола и аорты, а левый его контур — дуги правого предсердия и восходящей аорты или же верхней полой вены. Декстроверсия при рентгенологическом исследовании характеризуется поворотом сердца вокруг продольной оси вправо, при этом верхушка сердца образована правым желудочком, а ЛЖ находится слева от него [10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца становится всё более популярной для изучения кардиомиопатий и декстрокардии. Этот метод позволяет получить детализированные изображения, что помогает не только в постановке диагноза, но и в оценке изменений, происходящих в миокарде. МРТ также позволяет контрастировать сосудистую сеть, что может быть полезно для оценки состояния коронарного кровообращения у таких пациентов [11].

Наконец, генетическое тестирование может сыграть важную роль, особенно у пациентов с подозрением на наследственные формы кардиомиопатии. Оно позволяет выявить мутации, связанные с развитием заболевания, и может помочь в выборе дальнейшей стратегии лечения и наблюдения. Таким образом, применение комплексного набора диагностических методов обеспечивает более полное понимание состояния пациента с кардиомиопатией смешанной этиологии и декстрокардией, что в свою очередь позволяет провести своевременное и адекватное лечение [12].

Лечение кардиомиопатии смешанной этиологии у пациентов с декстрокардией представляет собой комплексный процесс, требующий индивидуального подхода. При разработке программы лечения необходимо учитывать как особенности самой кардиомиопатии, так и наличие декстрокардии. Основной целью терапии является улучшение качества жизни пациента, замедление прогрессирования заболевания и профилактика осложнений. Первым этапом является медикаментозная терапия. В зависимости от клинической ситуации могут быть назначены наркотические анальгетики для купирования болевого синдрома, а также антиаритмические препараты для контроля за нарушениями ритма сердца. Бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II часто используются для снижения нагрузки на сердце и улучшения его функции. Кроме того, важным аспектом является коррекция артериальной гипертензии и контроля сердечной недостаточности. Кроме медикаментозной терапии, не менее важно соблюдение спокойного образа жизни. Пациентам рекомендуется избегать интенсивных физических нагрузок, стрессов и эмоциональных перенапряжений. Физиотерапия и лечебная физкультура могут быть полезны, однако любые физические нагрузки должны быть согласованы с врачом. Хирургическое вмешательство также может быть необходимо в некоторых случаях, особенно при выраженной сердечной недостаточности или наличии анатомических аномалий, связанных с декстрокардией. Возможны операции на сердечных клапанах, имплантация кардиостимуляторов или даже сердечная трансплантация в крайне тяжёлых случаях. Некоторые пациенты могут также нуждаться в постоянном мониторинге состояния сердца с использованием современных технологий, таких как кардиомониторы,

что позволит своевременно выявлять изменения в состоянии и регулировать терапию. Регулярные обследования, включая ЭхоКГ и ЭКГ, необходимы для контроля динамики заболевания. Не менее важным аспектом в лечении является психологическая поддержка. Психолог, работающий с пациентами, может помочь справиться с тревожностью и депрессией, которые часто сопровождают заболевания сердца. Образовательные программы для пациентов и их семей, направленные на осознание природы заболевания и методов его контроля, также играют значительную роль [13].

Таким образом, лечение кардиомиопатии смешанной этиологии у пациентов с декстрокардией — многогранный процесс, включающий медикаментозную терапию, коррекцию образа жизни, психологическую поддержку и, при необходимости, хирургическое вмешательство. Комплексный мультидисциплинарный подход помогает достигать наилучших результатов и улучшать качество жизни пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени архиепископа Луки г. Тамбова» 27.02.2023 поступил мужчина 45 лет.

Жалобы при поступлении

Выраженная одышка при минимальной физической нагрузке, общая слабость, эпизоды головокружения. Симптомы прогрессировали в течение месяца.

Анамнез

Курение в течение 5 лет. Гипертоническая болезнь в анамнезе в течение 3 лет с подъёмами артериального давления (АД) до 190/90 мм рт. ст., на фоне терапии АД стабилизировано на уровне 120–130/70 мм рт. ст. Семейный анамнез кардиологических заболеваний не отягощён.

Данные объективного осмотра

Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение ортопноэ.

Кожные покровы бледные. Частота дыхательных движений — 21 в минуту. Влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах лёгких.

Сердечно-сосудистая система: верхушечный толчок пальпируется справа. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 98 в минуту. АД — 160/95 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Систолический шум на верхушке, диастолический шум в проекции митрального клапана.

Отёки нижних конечностей. Увеличение объёма живота (асцит?).

Для уточнения диагноза было проведено комплексное инструментальное обследование, включающее ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенографию органов грудной полости и МРТ.

Эхокардиография

Декстрапозиция сердца.

Резко снижена глобальная систолическая функция ЛЖ: фракция выброса 36,2% (по Симпсону).

Дилатация полостей: левое предсердие (44×51 мм), правое предсердие, правый желудочек (апикальный) — 40 мм.

Корень аорты — 3,6 мм, раскрытие аортального клапана — 19 мм, межжелудочковая перегородка — 11,7 мм, задняя стенка ЛЖ — 13,8 мм, конечный диастолический размер ЛЖ — 51 мм, конечный систолический размер ЛЖ — 34 мм, систолическое давление в лёгочной артерии менее 20 мм рт. ст.

Субтотальная акинезия миокарда ЛЖ, за исключением гипокинеза базальных сегментов.

Выраженная трабекулярность миокарда ЛЖ, соответствующая критериям некомпактного миокарда.

Регургитация на митральном клапане — II степени, на трикуспидальном клапане — I степени. Кальциноз стенок аорты, аортального клапана, подклапанных структур митрального клапана.

Незначительная гипертрофия ЛЖ с диастолической дисфункцией 1-го типа сопровождалась субтотальной акинезией миокарда, за исключением базальных сегментов задне-нижне-боковой стенки, где наблюдался гипокинез.

Электрокардиография

На рис. 1 можем увидеть: синусовый ритм, ЧСС 100 в минуту. Феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта. Признаки гипертрофии правого желудочка. Зубец *P* положительный в отведениях I, aVL, а также на рис. 2 и 3 в V_1–V_6. При наложении электродов на правую половину грудной клетки — подтверждение декстрокардии на рис. 4.

Рентгенография органов грудной полости

В лёгких без видимых очаговых и инфильтративных теней. Лёгочный рисунок усилен за счёт смешанного компонента, деформирован за счёт пневмо-

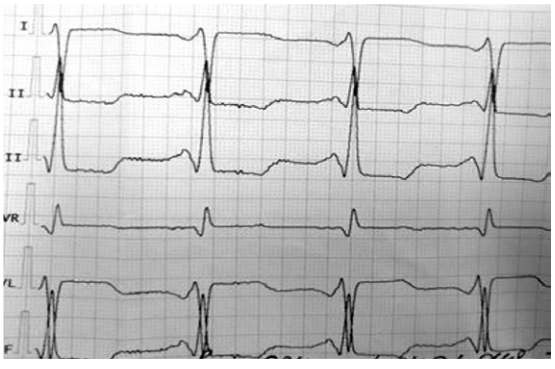


Рис. 1. Электрокардиограмма: I, II, III, aVR, aVL, aVF — признаки гипертрофии правого желудочка, зубец *P* — положительный. Феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта.
Fig. 1. Electrocardiogram: I, II, III, aVR, aVL, aVF — signs of hypertrophy of the right ventricle, the *P* wave is positive.

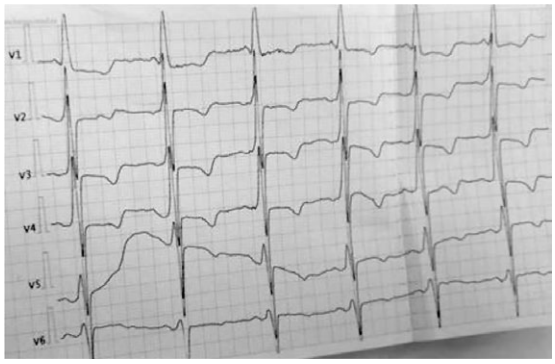


Рис. 2. Электрокардиограмма: V_1–V_6 — признаки гипертрофии правого желудочка, V_5 и V_6 имеют сниженную амплитуду вследствие удалённости электродов от сердца.
Fig. 2. Electrocardiogram: V_1–V_6 — signs of right ventricular hypertrophy, V_5 and V_6 have a reduced amplitude due to the distance of the electrodes from the heart.

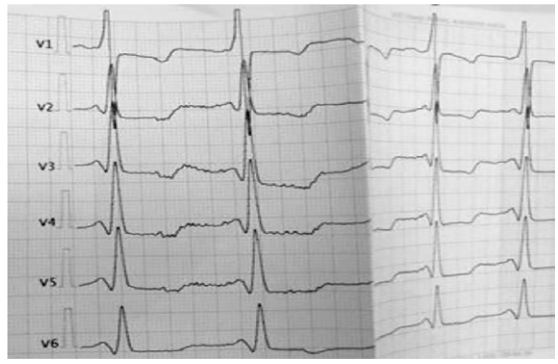


Рис. 3. Электрокардиограмма: V_1–V_6 — признаки гипертрофии правого желудочка, V_5 и V_6 имеют сниженную амплитуду вследствие удалённости электродов от сердца.
Fig. 3. Electrocardiogram: V_1–V_6 — signs of right ventricular hypertrophy, V_5 and V_6 have a reduced amplitude due to the distance of the electrodes from the heart.

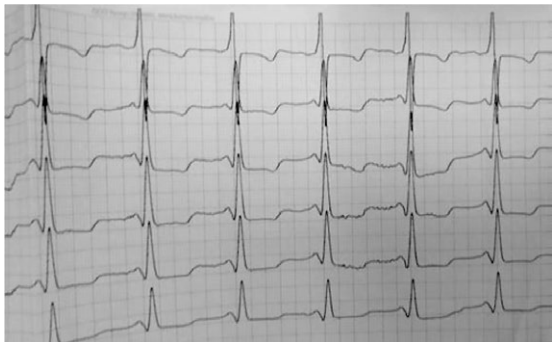


Рис. 4. Электрокардиограмма с грудными электродами, наложенными на правую половину грудной клетки.
Fig. 4. An electrocardiogram with chest electrodes applied to the right side of the chest.

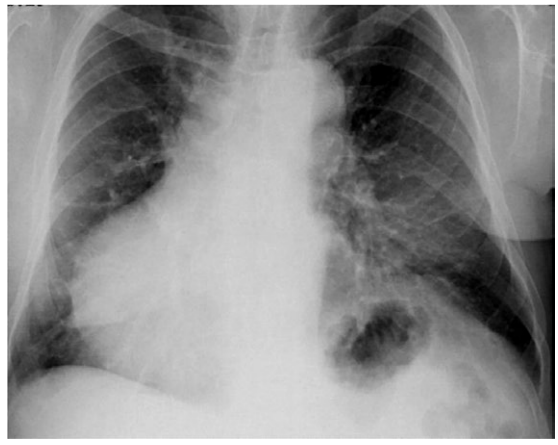


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки — декстрапозиция сердца.
Fig. 5. Chest radiography — cardiac dextraposition.

склеротических изменений. Декстрапозиция сердца. Границы сердца расширены в поперечнике за счёт всех отделов. Релаксация левого купола диафрагмы. Латеральные синусы свободны (рис. 5).

Магнитно-резонансная томография

Подтверждено аномальное правостороннее расположение сердца. Выявлена диффузно повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ, что подтверждает диагноз некомпактного миокарда.

Лабораторные данные

Общий анализ крови:
- эритроциты $4{,}99\times10^{12}$/л;
- гемоглобин 159 г/л;
- лейкоциты 9×10^{9}/л;
- эозинофилы 1,4%;
- сегментоядерные нейтрофилы 61,3%;
- лимфоциты 25,9%;
- моноциты 10,8%;
- скорость оседания эритроцитов 11 мм/час;
- тромбоциты 268×10^{9}/л.

Общий анализ мочи:
- удельный вес 1,02 г/л;
- реакция pH 5,5;
- белок не обнаружен;
- эритроциты не обнаружены;
- лейкоциты не обнаружены.

Биохимический анализ крови:
- глюкоза крови — 5,93 ммоль/л;
- аланинаминотрансфераза — 22,4 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 27,32 Ед/л;
- общий билирубин — 18,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,7 мкмоль/л;
- креатинин — 146,4 мкмоль/л;
- мочевина — 11,83 ммоль/л;
- мочевая кислота — 655,3 мкмоль/л;
- скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI — 47 мл/(мин×1,73 м^2).

Причиной изменения креатинина является наличие хронической болезни почек (ХБП), длительной гипертонической болезни, гиперурикемия, лекарственная нагрузка

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками. Скорость клубочковой фильтрации продолжает снижать имеющаяся сердечная недостаточность и гипертоническое поражение почек.

Коагулограмма: протромбин — 111,4%, фибриноген — 4,2 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время — 23,1 секунды, Международное нормализованное отношение — 0,9. Коагулограмма показала снижение активированного частичного тромбопластинового времени, что требует дальнейшего наблюдения.

Липидограмма:

- холестерин — 7,13 ммоль/л;
- триглицериды — 2,53 ммоль/л;
- липопротеины низкой плотности — 4,96 ммоль/л;
- липопротеины высокой плотности — 1,47 ммоль/л;
- липопротеины очень низкой плотности — 0,7 ммоль/л;
- тиреотропный гормон — 1,85 мкМЕ/мл;
- T_4 свободный — 15,2 пмоль/л;
- T_3 свободный — 4,8 пмоль/л.

Липидный спектр нарушен вследствие ХБП, хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонической болезни.

Установленный диагноз

Основное заболевание. Врождённая аномалия развития: изолированная декстрокардия. Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ). ХСН IIБ степени, IV функциональный класс (NYHA, New York Heart Association) со слегка сниженной фракцией выброса (HFmrEF). Феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Осложнения. ХБП IIIA стадии. Гиперурикемия. Дислипидемия.

Сопутствующее заболевание. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск сердечно-сосудистых осложнений — 4 (очень высокий).

Обоснование и обсуждение диагноза

Изолированная декстрокардия. Наличие декстрапозиции сердца подтверждено:

- ЭКГ (правосторонние грудные отведения с признаками правожелудочковой гипертрофии);
- ЭхоКГ (верхушечный толчок справа, расположение сердца в правой половине грудной клетки);
- МРТ и рентгенографией грудной клетки.

Кардиомиопатия смешанного генеза:

- фракция выброса ЛЖ — 16–36,2% по Симпсону (резко снижена);
- субтотальная акинезия миокарда, с участками гипокинеза;
- выраженная трабекулярность миокарда по ЭхоКГ и МРТ;
- дилатация камер сердца, особенно левого предсердия, правого предсердия и правого желудочка;

ХСН со сниженной фракцией выброса (HFrEF), IIБ стадия, IV функциональный класс по NYHA:

- жалобы на одышку при минимальной нагрузке, ортопноэ, головокружение;
- фракция выброса ЛЖ <40%;
- клинические признаки застоя: отёки, хрипы в лёгких, увеличение живота;
- систолическая дисфункция ЛЖ, дилатация полостей сердца, гипокинез/акинез.

Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия:

- анамнез: повышение АД до 180–190/90 мм рт. ст. в течение нескольких лет;
- признаки гипертрофии миокарда и сосудистого поражения;
- гипертоническая болезнь является ключевым фактором риска ХСН и ХБП.

ХБП IIIA стадии:

- повышение креатинина (146,4 мкмоль/л);
- снижение скорости клубочковой фильтрации до 47 мл/(мин×1,73 м^2);
- повышенная мочевина (11,83 ммоль/л), гиперурикемия (655,3 мкмоль/л);
- отсутствие протеинурии и гематурии указывает на возможное сосудистое или гемодинамическое происхождение ХБП (на фоне ХСН и гипертонической болезни).

Гиперурикемия:

- повышенная концентрация мочевой кислоты — 655,3 мкмоль/л;
- вероятные причины — почечная недостаточность, гипертензия.

Дислипидемия, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4 (очень высокий):

- повышенные концентрации:
  - общего холестерина — 7,13 ммоль/л;
  - триглицеридов — 2,53 ммоль/л;
  - липопротеинов низкой плотности — 4,96 ммоль/л (при целевом уровне <1,4 ммоль/л);
- липидный спектр нарушен на фоне ХБП, ХСН, гипертонической болезни.

ХСН вызвана суммарным действием длительного сосуществования гипертонической болезни и кардиомиопатии. В ходе дифференциальной диагностики были исключены другие состояния, способные вызвать ХСН. В частности, ЭхоКГ исключает наличие клапанных пороков сердца, нарушения функций щитовидной железы (T_3, T_4, тиреотропный гормон — в пределах нормы), сахарный диабет (концентрация глюкозы натощак — 5,93 ммоль/л), не подтверждает систематическое употребление алкоголя.

Лечение

Экстренное лечение при поступлении

Растворы электролитов внутривенно капельно, фуросемид внутривенно струйно; эналаприл, бисопролол, симвастатин, спиронолактон, омепразол, ацетилсалициловая кислота внутрь.

План лечения

Стандартные препараты, применяемые при хронической сердечной недостаточности:

- спиронолактон в дозе 50 мг в первой половине дня для уменьшения отёков и контроля АД;
- фуросемид в дозе 40 мг утром с возможной корректировкой дозы при необходимости для улучшения диуреза;
- омепразол в дозе 20 мг утром для защиты желудочно-кишечного тракта;
- аторвастатин в дозе 20 мг перед сном для контроля липидного профиля;
- эналаприл в дозе 5 мг утром и вечером для стабилизации АД;
- бисопролол в дозе 5 мг утром для контроля ЧСС и улучшения сердечной функции.

Результат лечения

На фоне терапии отмечена положительная динамика: уменьшилась одышка, исчезли отёки, повысилась толерантность к физической нагрузке. Состояние пациента стабилизировалось. Прогноз благоприятный.

Рекомендовано при выписке:

- диета № 10 с ограничением поваренной соли, ведение здорового образа жизни, регулярный приём с корректировкой дозировок по показаниям:
  - дапаглифлозин в дозе 10 мг утром;
  - эналаприл в дозе 10 мг 2 раза в день под контролем АД;
  - бисопролол в дозе 10 мг утром под контролем ЧСС (55–60 в минуту);
  - спиронолактон в дозе 50 мг в обед под контролем калия крови, клиренса креатинина;
  - торасемид в дозе 10 мг утром под контролем калия крови, диуреза;
  - аторвастатин в дозе 40 мг вечером под контролем аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрасферазы, креатинфосфокиназа, липидограммы;
  - ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг вечером;
  - омепразол в дозе 20 мг вечером, курсами по 10 дней каждый месяц;
  - аллопуринол в дозе 100 мг 1 раз в день, мочевая кислота — динамика через 1 мес;
- контроль АД и ЧСС, ЭКГ;
- наблюдение кардиолога, терапевта по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание изолированной декстрокардии и кардиомиопатии с фенотипом НМЛЖ. Диагноз НМЛЖ был верифицирован с помощью МРТ сердца, которая является золотым стандартом для выявления характерной избыточной трабекулярности миокарда [10].

Наличие декстрокардии и НМЛЖ у одного пациента позволяет предположить общую генетическую природу этих состояний, связанную с нарушением процессов латерализации и компактизации миокарда на этапе эмбриогенеза [7, 11]. Мутации в генах *ZIC3*, *PITX2*, *ACVR2B/NODAL* и других могут обусловливать оба фенотипа. Хотя в данном случае генетическое тестирование не проводилось, клиническая картина является основанием для его проведения в будущем, а также для скрининга среди родственников пациента.

Особенностью ведения данного пациента стала необходимость адаптации стандартных диагностических методов. Атипичное расположение сердца требовало тщательной интерпретации данных ЭКГ и правильного позиционирования датчика при ЭхоКГ. Несмотря на анатомическую аномалию, стандартная медикаментозная терапия ХСН оказалась высокоэффективной, что подчёркивает универсальность современных клинических рекомендаций.

В перспективе, учитывая низкую фракцию выброса ЛЖ и наличие феномена Вольфа–Паркинсона–Уайта, у пациента может быть рассмотрен вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. При прогрессировании митральной регургитации может потребоваться хирургическая коррекция клапана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание декстрокардии и НМЛЖ — редкая клиническая ситуация, требующая углублённой диагностики с применением методов визуализации высокого разрешения (МРТ сердца). Комплексная медикаментозная терапия, соответствующая рекомендациям по лечению ХСН, эффективна и безопасна у пациентов с декстрокардией и позволяет достичь значительного улучшения состояния.

Выявление подобного сочетания патологий является основанием для направления пациента на медико-генетическое консультирование и тестирование для уточнения этиологии заболевания и оценки рисков у родственников.

Междисциплинарный подход с участием кардиологов, специалистов лучевой диагностики и кардиохирургов необходим для определения оптимальной долгосрочной тактики ведения таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.С. Паршин — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Семченко — проведение исследования; И.Д. Кузиев — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; С.И. Кротова, А.И. Поляков — валидация; С.Р. Гасанова — написание черновика рукописи; Н.С. Бархатов — написание черновика рукописи; И.М. Воронин — определение концепции, проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных в научном журнале «CardioСоматика», включая его электронную версию (дата подписания 20.01.2025).

Источники финансирования. Отсутствуют.
Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.
Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).
Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.S. Parshin: conceptualization, writing—original draft, writing—review & editing; A.V. Semchenko: investigation; I.D. Kuziev: conceptualization, writing—review & editing; S.I. Krotova: validation; A.I. Polyakov: validation; S.R. Gasanova: writing—original draft; N.S. Barkhatov: writing—original draft; I.M. Voronin: conceptualization, investigation, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
Consent for publication: Written informed consent was obtained from the patient for publication of personal data in a scientific journal CardioSomatics and its online version (signed on January 20, 2025).
Funding sources: No funding.
Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this work.
Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chepurnaya AN. Cardiomyopathy. Risk factors. Modern representation. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(9-10):501–508. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-501-508 EDN: ZIJWTO
2. Bokeria lA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6387. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6387 EDN: BUUCJT
3. Melnik NV. Prevention of sudden cardiac death by implantable cardioverter-defibrillators: analysis of large-scale clinical trials and recommendations of European society of cardiology (2015). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017;14(2):72–79. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-72-79 EDN: YLFTFP
4. Blinova VV, Bogdanova TM, Kanshina AS, et al. Clinical case of diagnosis of coronary heart disease in a patient with dextrocardia. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2022;(12):65–69. doi: 10.17513/mjpfi.13485 EDN: AHKDEC
5. Salnikova LA, Balina VA, Krasheninin DV, Safiullina ZM. The case of coronary artery disease in a patient with isolated dextrocardia. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2015;3(126):20–23. EDN: TXTTRH
6. Blinova VV, Bogdanova TM, Kanshina AS, et al. Dextrocardia as a cardial development abnormality. *Practical medicine*. 2022;20(3):28–33. doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-28-33 EDN: SVZSQY
7. Avramenko AA, Svechkov NA, Kislukhin TV, Shorokhov SE. Systemic veins in patients with functionally single ventricle: anatomic features and their influence to staged hemodynamic palliation. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(3):64–70. doi: 10.33029/2308-1198-2021-9-3suppl-64-70 EDN: AAHHRT
8. Ionov MV, Emelianov IV, Sviryaev YuV, Konradi AO. Physicians' opinion on medication adherence of hypertensive patients: data from an Nationwide Russian Survey. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(9):6466. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6466 EDN: VKKHPJ
9. Charafeddine F, Hachen A, Kibbi N, et al. The first fetal echocardiography experience for prenatal diagnosis of congenital heart disease in Lebanon: successes and challenges. *J Saudi Heart Associations*. 2019;31:125–129. doi: 10.1016/j.jsha.2019.04.001
10. Frolov AI, Lizogub SV, Zinchenko JuV, et al. A case of dextrocardia combined with sick sinus syndrome. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2005;(1):97–102.
11. Arts T, Delhaas T. Assessment and comparison of left ventricular shear in normal and situs inversus totalis hearts by means of magnetic resonance tagging. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;308(5):H416–423. doi: 10.1152/ajpheart.00502.2014
12. Xue H, Yu A, Chen L, et al. Prenatal genetic diagnosis of fetuses with dextrocardia using whole exome sequencing in a tertiary center. *Sci Rep.* 2024;14(1):16266. doi: 10.1038/s41598-024-67164-w EDN: GYXEPX
13. Pogosova NV, Boytsov SA. Preventive Cardiology 2024: State of Problem Perspectives of Development. *Kardiologiia.* 2024;64(1):4–13. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2636 EDN: PMCOWZ

ОБ АВТОРАХ

*** Семченко Александра Викторовна;**
адрес: Россия, 392000, Тамбов, ул. Советская, д. 93;
ORCID: 0009-0003-5654-3346;
e-mail: Kinder.v.mede@yandex.ru
Паршин Михаил Сергеевич;
ORCID: 0009-0009-8488-7473;
eLibrary SPIN: 3461-7481;
e-mail: Komer7en@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Alexandra V. Semchenko;**
address: 93 Sovetskaya st, Tambov, Russia, 392000;
ORCID: 0009-0003-5654-3346;
e-mail: Kinder.v.mede@yandex.ru
Mihail S. Parshin;
ORCID: 0009-0009-8488-7473;
eLibrary SPIN: 3461-7481;
e-mail: Komer7en@gmail.com

Кузиев Иброхимджон Джахонбекович;
ORCID: 0000-0002-3461-8285;
eLibrary SPIN: 2945-4892;
e-mail: kuzievibrohim@gmail.com
Кротова София Игоревна;
ORCID: 0009-0008-5566-816X;
e-mail: sonya.krotova@list.ru
Поляков Артем Игоревич;
ORCID: 0009-0004-2974-8554;
e-mail: tyemik2001@mail.ru
Гасанова Светлана Руслановна;
ORCID: 0009-0008-7556-0412;
e-mail: svetamrr1609@mail.ru
Бархатов Никита Сергеевич;
ORCID: 0009-0004-4260-204X;
e-mail: hoksig67@gmail.com
Воронин Игорь Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8549-573X;
e-mail: voronin_tmb@mail.ru

Ibrokhimdzhon D. Kuziev;
ORCID: 0000-0002-3461-8285;
eLibrary SPIN: 2945-4892;
e-mail: kuzievibrohim@gmail.com
Sofia I. Krotova;
ORCID: 0009-0008-5566-816X;
e-mail: sonya.krotova@list.ru
Artem I. Polyakov;
ORCID: 0009-0004-2974-8554;
e-mail: tyemik2001@mail.ru
Svetlana R. Gasanova;
ORCID: 0009-0008-7556-0412;
e-mail: svetamrr1609@mail.ru
Nikita S. Barkhatov;
ORCID: 0009-0004-4260-204X;
e-mail: hoksig67@gmail.com
Igor M. Voronin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-8549-573X;
e-mail: voronin_tmb@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678380 EDN: CXQARN

Клинический случай «коралловой аорты», потребовавший сложной дифференциальной диагностики, с успешным консервативным ведением

А.О. Никитина[1], А.А. Исправникова[2], Г.Н. Белозеров[2], Н.Н. Везикова[1], И.С. Егорова[1], А.Н. Малыгин[2]

[1] Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия;
[2] Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. «Коралловая аорта» — редкое состояние, вызванное атеросклеротическим процессом в аорте чрезмерной выраженности, что приводит к повреждению внутренних органов и развитию жизнеугрожающих состояний. Для практических врачей важна осведомлённость о данном заболевании для его своевременного выявления.

Описание клинического случая. Представляемый случай интересен развитием у пациентки пожилого возраста редкого осложнения «коралловой аорты» — отёка лёгких. Особенности клинической картины и данные результатов обследования потребовали проведения дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом, тромбоэмболией лёгочной артерии и острым нарушением мозгового кровообращения. В отличие от большинства других опубликованных наблюдений, для больной была выбрана консервативная тактика ведения. Судьба пациентки прослежена на протяжении двух лет после выписки.

Заключение. В связи с редкостью патологии и малым количеством литературных данных имеются трудности диагностики этого состояния. Своевременное выявление «коралловой аорты» позволяет провести оперативное лечение прежде развития выраженных симптомов, органных поражений или жизнеугрожающего состояния. Другим направлением ведения больных с «коралловой аортой» является вторичная профилактика атеросклероза путём коррекции факторов риска. Посредством назначения адекватной медикаментозной терапии возможно замедлить прогрессирование заболевания и сохранить функции внутренних органов.

Ключевые слова: коралловая аорта; атеросклероз аорты; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность; отёк лёгких.

Как цитировать:
Никитина А.О., Исправникова А.А., Белозеров Г.Н., Везикова Н.Н., Егорова И.С., Малыгин А.Н. Клинический случай «коралловой аорты», потребовавший сложной дифференциальной диагностики, с успешным консервативным ведением // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 284–293. DOI: 10.17816/CS678380 EDN: CXQARN

Рукопись получена: 11.04.2025 **Рукопись одобрена:** 07.10.2025 **Опубликована online:** 13.10.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS678380 EDN: CXQARN

A Case Report of Coral Reef Aorta Requiring Complex Differential Diagnosis and Successful Conservative Management

Aglaya O. Nikitina[1], Anastasia A. Ispravnikova[2], Gregory N. Belozerov[2], Natalia N. Vezikova[1], Inga S. Egorova[1], Aleksandr N. Malygin[2]

[1] Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;
[2] Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Coral reef aorta is a rare condition resulting from an advanced atherosclerotic process in the aorta, leading to organ dysfunction and potentially life-threatening complications. Awareness of this entity among clinicians is essential for timely diagnosis.

CASE DESCRIPTION: This report describes an elderly female patient who developed a rare complication of coral reef aorta. The clinical presentation and diagnostic findings required comprehensive differential diagnosis due to suspected acute coronary syndrome, pulmonary embolism, and acute cerebrovascular accident. In contrast to most previously published cases, a conservative treatment strategy was selected. The patient was followed up for two years after discharge.

CONCLUSION: Owing to its rarity and the limited number of published reports, diagnosing coral reef aorta remains challenging. Timely recognition enables surgical intervention before the onset of severe symptoms, organ injury, or life-threatening complications. Another critical component of management is secondary prevention of atherosclerosis through correction of modifiable risk factors. Appropriate pharmacotherapy may slow disease progression and preserve organ function.

Keywords: coral reef aorta; atherosclerosis; acute coronary syndrome; chronic heart failure; pulmonary edema.

To cite this article:
Nikitina AO, Ispravnikova AA, Belozerov GN, Vezikova NN, Egorova IS, Malygin AN. A Case Report of Coral Reef Aorta Requiring Complex Differential Diagnosis and Successful Conservative Management. *CardioSomatics.* 2025;16(3):284–293.DOI: 10.17816/CS678380 EDN: CXQARN

Submitted: 11.04.2025 **Accepted:** 07.10.2025 **Published online:** 13.10.2025

ОБОСНОВАНИЕ

«Коралловая аорта» — редкое состояние, вызванное необычным течением атеросклеротического процесса чрезмерной выраженности в юкстаренальном и супраренальном отделах аорты и её ветвях, сопровождающееся формированием очень плотных кальцифицированных бляшек, что вызывает значительное сужение просвета аорты, вплоть до полной его окклюзии [1]. Наиболее частыми проявлениями этого состояния являются перемежающаяся хромота, снижение функции почек, ишемия органов брюшной полости, рефрактерная артериальная гипертензия [1].

Описываемый случай интересен развитием у пациентки пожилого возраста редкого осложнения «коралловой аорты» — отёка лёгких. Особенности клинической картины и данные результатов обследования потребовали проведения дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом, тромбоэмболией лёгочной артерии, острым нарушением мозгового кровообращения. В отличие от большинства других опубликованных наблюдений, для больной была выбрана консервативная тактика ведения. Судьба пациентки прослежена на протяжении двух лет после выписки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Представляемая пациентка — некурящая женщина 70 лет, без отягощённой наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Среди факторов риска выявлена умеренная дислипидемия: концентрация общего холестерина составила 4,7 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 3,6 ммоль/л, триглицеридов — 1,89 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности — 0,87 ммоль/л. Длительное время у больной регистрировалась артериальная гипертензия, с максимальным уровнем артериального давления (АД) 180/100 мм рт. ст. Амбулаторно целевое АД было достигнуто. Названия принимаемых препаратов, кроме торасемида и спиронолактона, пациентка не помнила. В 2019 году у больной был выявлен сахарный диабет 2-го типа, назначена терапия метформином. Кроме того, с 2019 года появились симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), выраженностью на уровне II функционального класса. В том же году пациентка находилась на лечении в центральной районной больнице в связи с декомпенсацией ХСН. Тогда при выполнении эхокардиоскопии была выявлена гипертрофия левого желудочка, фракция выброса составляла 54%, зон сегментарной гипокинезии выявлено не было. За 6 месяцев до событий, которые будут описаны далее, у пациентки наросла одышка до возникновения при минимальной физической нагрузке. Инфаркт миокарда больная не переносила. Симптомов стенокардии не было. Клиническую картину абдоминальной ишемии, хронической артериальной недостаточности в нижних, верхних конечностях пациентка отрицала.

4 октября 2022 года у пациентки дома развилась выраженная одышка, она упала и не смогла подняться. Утром 5 октября социальный работник, навещавший пациентку, вызвал скорую помощь. При измерении уровень АД составил 210/110 мм рт. ст., сатурация кислорода в крови — 82% при дыхании атмосферным воздухом. Больная была доставлена в приёмный покой Регионального сосудистого центра г. Петрозаводск в связи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты обследования и дифференциальная диагностика

В приёмном покое была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, больная осмотрена неврологом, который исключил острое нарушение мозгового кровообращения. При физикальном осмотре было обнаружено, что на правой лучевой артерии пульс сохранён, на левой — резко ослаблен, на бедренных артериях — отсутствует. Было измерено АД на правой руке — 180/100 мм рт. ст., на левой руке АД не определялось. Прогрессировала одышка, SpO_2 при контроле снизилась до 76% при дыхании атмосферным воздухом. Был исследован Д-димер — его концентрация составила 986 нг/мл (референсный интервал: 0–400 нг/мл). В связи с подозрением на тромбоэмболию лёгочной артерии выполнена КТ органов грудной полости с контрастным усилением (рис. 1). Данных за тромбоэмболию лёгочной артерии получено не было, однако выявлено локальное сужение просвета грудной аорты (до 90–95%), стеноз брахиоцефального ствола, чревного ствола, верхней брыжеечной артерии в области устья, признаки окклюзии левой подключичной артерии.

Двукратно был исследован тропонин: первоначально его концентрация составила 0,4 нг/мл (референсный интервал: 0,00–0,02 нг/мл), в динамике — 0,27 нг/мл (референсный интервал: 0,00–0,02 нг/мл). Зарегистрированная электрокардиограмма представлена на рис. 2.

Сформировалось представление об остром не-Q циркулярно-верхушечном инфаркте миокарда и гипертоническом кризе, осложнившихся острой левожелудочковой сердечной недостаточностью II класса по Killip, в связи с чем пациентка была транспортирована в рентген-операционную. Вследствие выраженной извитости и массивного кальциноза магистральных артерий (рис. 3) не удалось провести диагностический катетер через аорто-подключичный сегмент, поэтому доступ был изменён на бедренный.

При проведении проводника через дистальный отдел нисходящей грудной аорты также возникли трудности (рис. 4). Были пересмотрены результаты КТ и диагностирована субокклюзия нисходящего отдела грудной аорты с циркулярным кальцинозом.

По данным коронарографии, субстрата для выполнения чрескожного вмешательства обнаружено не было (рис. 5).

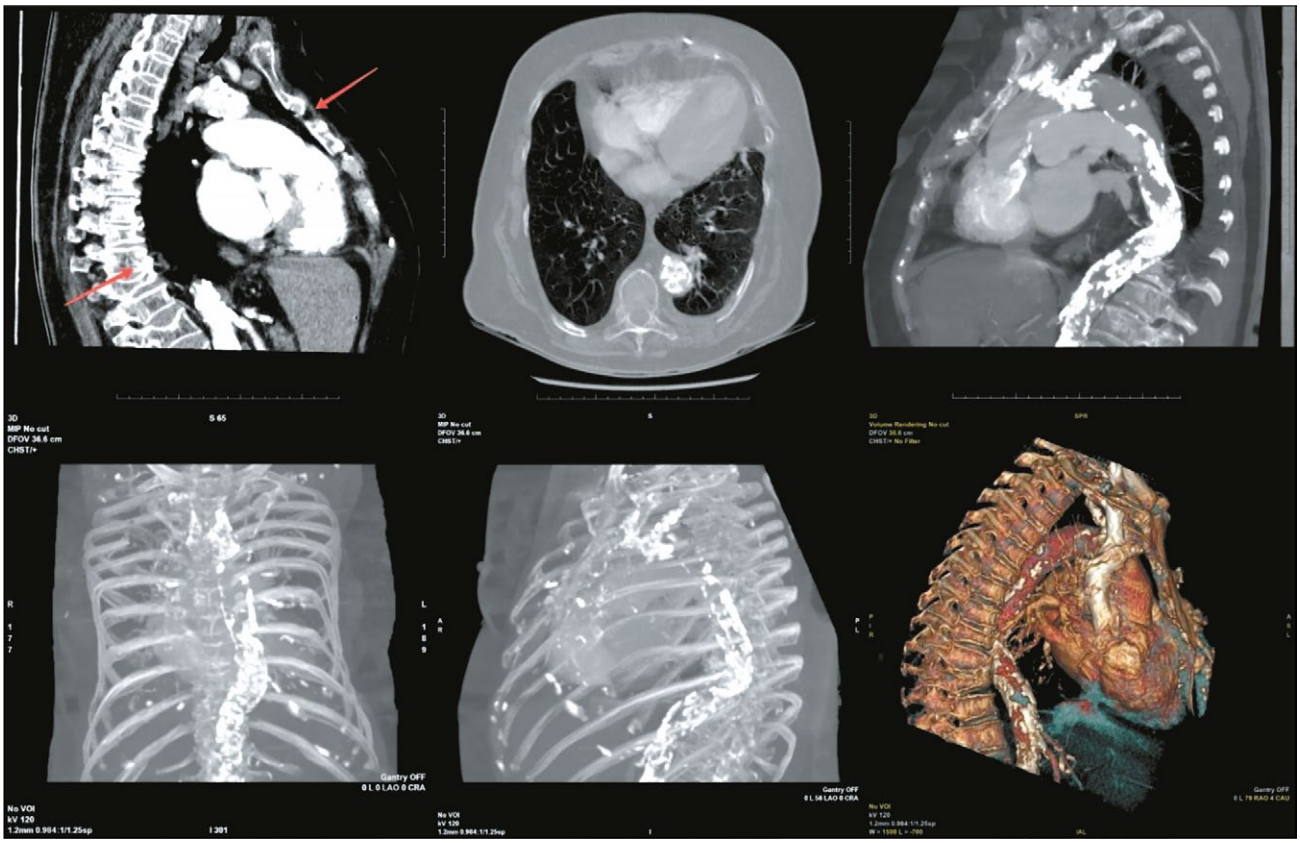


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, выполненная 05.10.2022. Неоднородное обызвествление содержимого в грудной аорте (подозрение на обызвествление пристеночных тромботических масс) с сужением контрастируемого просвета не менее 90%, протяжённостью около 35 мм. Дистальнее сужения просвет аорты контрастируется. Схожее обызвествлённое содержимое в брахиоцефальном стволе длиной около 25 мм, сужающее просвет сосуда на 40–50%, в левой подключичной артерии — около 33 мм, дистальнее сужения просвет артерии не контрастируется. Стеноз устья чревного ствола, устья верхней брыжеечной артерии. Компрессионные переломы тел позвонков: ThVI, ThIX, ThXI, ThXII, LI. Перелом тела грудины.
Fig. 1. Computed tomography of the chest organs with contrast, performed on 05.10.2022. Heterogeneous calcification of the contents in the thoracic aorta (suspected calcification of parietal thrombotic masses) with a narrowing of the contrasted lumen of at least 90%, about 35 mm in length. Distal to the narrowing, the aortic lumen is contrasted. Similar calcified content in the brachiocephalic trunk is about 25 mm long, narrowing the lumen of the vessel by 40-50% and in the left subclavian artery — about 33 mm long. The lumen of the left subclavian artery does not contrast distally narrowing. Stenosis of the ostium of the celiac trunk, the ostium of the superior mesenteric artery. Compression fractures of the vertebral bodies: Th6, Th9, Th11, Th12, L1. Fracture of the sternum.

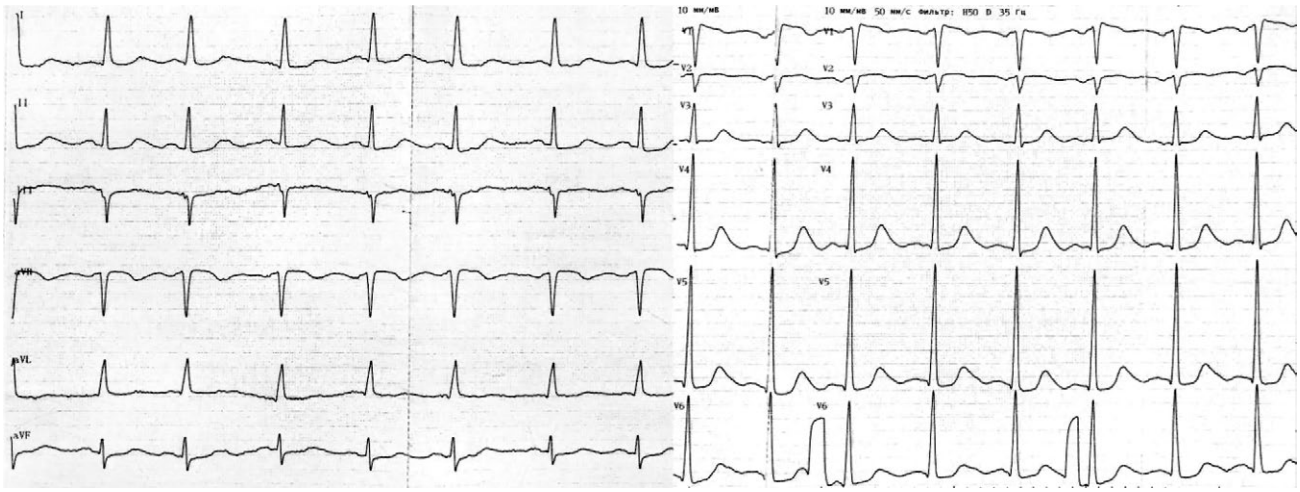


Рис. 2. Электрокардиограмма, зарегистрированная 05.10.2022. Синусовый ритм с частотой 95 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка. Депрессия сегмента *ST* в отведениях II, aVF, V_4–V_6 (нижняя стенка, верхушечно-боковые отделы левого желудочка).
Fig. 2. Electrocardiogram recorded on 05.10.2022. Sinus rhythm with a frequency of 95 per minute. Signs of left ventricular hypertrophy. *ST* segment depression in leads II, aVF, V_4–V_6 (lower wall, apical-lateral sections of the left ventricle).

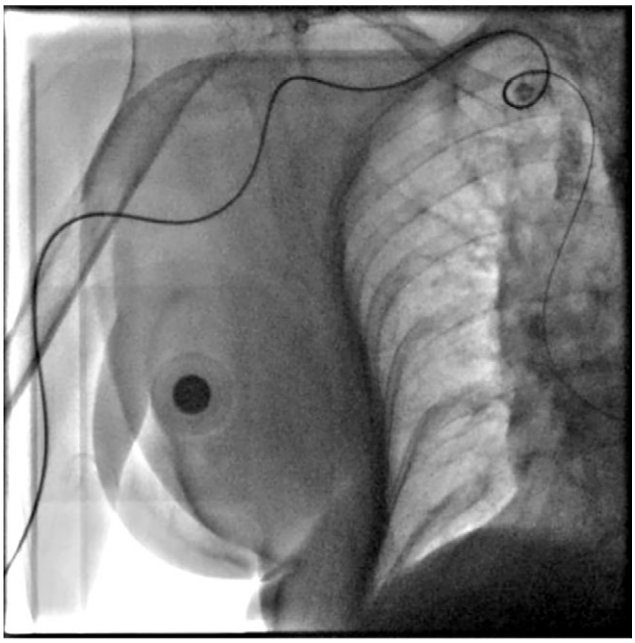


Рис. 3. Выраженная извитость магистральных артерий по данным ангиографии. Кальцинированный стеноз брахиоцефальных артерий.
Fig. 3. Pronounced tortuosity of the main arteries according to angiography. Calcified stenosis of brachiocephalic arteries.

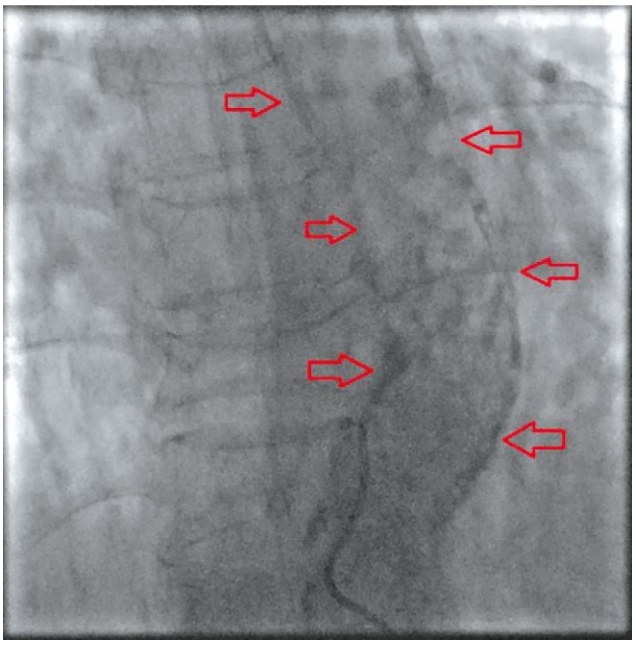


Рис. 4. Дистальная часть грудного отдела нисходящей аорты при бедренном доступе по данным ангиографии — отмечается выраженное атеросклеротическое поражение аорты.
Fig. 4. Distal fragment of the thoracic part of descending aorta with femoral access according to angiography — there is a pronounced atherosclerotic lesion of the aorta.

Рис. 5. Коронарография, выполненная 05.10.2022. Стеноз в среднем сегменте передней межжелудочковой артерии 20%. Значимых стенозов огибающей артерии не обнаружено. Участки стенозирования правой коронарной артерии до 20–30%. Стеноз 40% в зоне креста сердца.
Fig. 5. Coronary angiography performed on 05.10.2022. Stenosis in the middle segment of the anterior interventricular artery is 20%. No significant stenoses of the circumflex artery were found. Areas of stenosis of the right coronary artery up to 20–30%. 40% stenosis in the area of the heart cross.

При выполнении эхокардиоскопии зон сегментарной гипокинезии выявлено не было, фракция выброса левого желудочка не снижена. Отмечена значительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, кальциноз стенок аорты, кольца аортального клапана. Таким образом, представление об остром инфаркте миокарда не подтвердилось.

Была выполнена ангиография ветвей дуги аорты: кальцинированный стеноз брахиоцефального ствола составил 90%, кальцинированный стеноз средней трети левой общей сонной артерии — 40%, стеноз устья левой внутренней сонной артерии — 40% по NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). Подтверждена окклюзия I сегмента левой подключичной артерии.

Пациентка была осмотрена сердечно-сосудистым хирургом. Показаний для хирургической коррекции стеноза аорты установлено не было. Реконструкция

брахиоцефальных артерий была противопоказана в связи с коморбидным статусом больной и бессимптомностью стенозов. От направления запроса в центральную клинику для хирургического лечения стеноза аорты пациентка отказалась.

Концентрация NT-proBNP составила 8790 пг/мл (референсный интервал: 0,00–200,00 нг/мл). Кальций крови при лабораторном исследовании был в норме — 2,28 ммоль/л (референсный интервал: 2,20–2,65 ммоль/л).

Лечение

Была выбрана консервативная тактика ведения пациентки. Проводилась дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота), профилактическая антикоагулянтная (эноксапарин натрия), диуретическая (фуросемид), гипотензивная [ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), амлодипин, метопролола тартрат, моксонидин, доксазозин], гиполипидемическая (аторвастатин в дозе 40 мг/сутки) терапия, на фоне которой проявления отёка лёгких были купированы, состояние улучшилось до удовлетворительного. В процессе лечения отмечался рост креатинина. После отмены ингибитора АПФ показатель нормализовался, в связи с чем препараты данной группы пациентке более не рекомендовались. Между тем у больной была выявлена коронавирусная инфекция, и дальнейшее лечение осуществлялось в специализированном стационаре.

Диагноз пациентки был сформулирован следующим образом.

Основной: Облитерирующий атеросклероз ветвей дуги аорты. Окклюзия I сегмента левой подключичной артерии. Стеноз брахиоцефального ствола 90%. Стеноз нисходящего отдела грудной аорты до 90%, «коралловая аорта». Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 4 (очень высокий). Осложнённый гипертонический криз от 05.10.2022.

Осложнения: ХСН с сохранённой фракцией выброса (58,7%), I стадия. Острая декомпенсация ХСН, отёк лёгких от 05.10.2022.

Сопутствующий: Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA_{1c} <8%.

Динамика и исходы

На момент написания статьи пациентка жива. Однако по данным электронной медицинской карты медикаментозная терапия на амбулаторном этапе не оптимальна: больной рекомендован метопролол в дозе 50 мг, торасемид в дозе 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота в дозе 125 мг и аторвастатин в дозе 40 мг. С целью улучшения прогноза в настоящее время также необходима терапия ингибитором натрий-глюкозного контраснпортёра 2-го типа, ингибитором АПФ. Кроме того, следует рассмотреть усиление гиполипидемической терапии и назначение пероральной сахароснижающей терапии — в зависимости от актуальных лабораторных показателей.

Прогноз

Достоверно судить о прогнозе, в связи с редкостью описываемой патологии, достаточно сложно. При тщательном наблюдении за пациенткой, полноценном контроле традиционных факторов риска, назначении адекватной медикаментозной терапии возможно увеличение продолжительности жизни при сохранении её качества. Вместе с тем сохраняется риск повторных сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности из-за отказа от оперативного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

«Коралловая аорта» — вариант атеросклеротического процесса, имеющий несколько особенностей.

- Поражение развивается в юкстаренальном и супраренальном отделах аорты, а также в ветвях, отходящих от них [1–3]. В случаях «обычного» облитерирующего атеросклероза изменения развиваются в инфраренальном отделе аорты.
- Поражается преимущественно задняя стенка аорты.
- Макроскопически наблюдается характерный вид поверхности аорты: изрытая, с обширными эксцентричными полипообразными бляшками каменистой плотности, с участками окостенения белого цвета. Именно эта картина напомнила P.G. Qvarfordt и соавт., впервые описавшим серию случаев с данным поражением, коралловый риф [1].
- Бляшки массивные, имеют гораздо больший объём, чем при «обычном» атеросклерозе, разрастаясь локализовано в просвет аорты вплоть до его практически полной окклюзии [1–3].

Причины столь значительной выраженности атеросклероза аорты у отдельных людей неизвестны. Вероятно, традиционные факторы риска (дислипидемия, курение, избыточная масса тела и др.) играют важнейшую роль в патогенезе данного состояния, как и при типичном атеросклерозе. Предпринимались попытки изучить причины кальцификации бляшек при «коралловой аорте». Известно, что при сосудистой кальцификации происходит снижение активности ингибиторов кальцификации и избыточная активация проостеогенных факторов [4]. G. Schlieper и соавт. предположили дефицит ингибиторов кальцификации у пациентов с «коралловой аортой», и в исследовании действительно было обнаружено пониженное содержание фетуина-А, некарбоксилированного матриксного Gla-белка и остеопротегерина в плазме пациентов с поражением аорты по типу кораллового рифа. Однако снижение уровня фетуина-А является одним из предрасполагающих факторов развития и «обычного» атеросклероза. В том же исследовании посредством электронной микроскопии в поражённых участках аорты были обнаружены множественные ядра кальцификации. Сами кальцинаты у обследованных пациентов были представлены мелкими кристаллами гидроксиапатита, который является

основным компонентом и типичных кальцинированных атеросклеротических бляшек [5]. Наряду с этим, одним из факторов, способствующих сосудистой кальцификации, является нарушение обмена кальция и фосфора, с повышением их содержания в крови. Однако у пациентов с «коралловой аортой» их уровень обычно в норме [1, 6], как и у пациентки в данном клиническом случае.

Вместе с тем, в каждом случае могут действовать индивидуальные факторы, вызывающие выраженную кальцификацию аорты. Так, L. Verreault-Julien и соавт. наблюдали развитие «коралловой аорты» у пациентки, страдавшей ревматоидным артритом: повышенный воспалительный фон, сопутствующий ревматоидному артриту, и приём глюкокортикоидов могли способствовать поражению аорты [7]. Кроме того, описано развитие «коралловой аорты» у пациента, прооперированного в детстве по поводу коарктации аорты с использованием гомотрансплантата. Поражение развилось в месте проведённого оперативного лечения. У этого же больного был выявлен синдром избыточной извитости артерий. Авторы предположили, что аномалия соединительной ткани также могла привести к окклюзирующей кальцификации аорты [2]. У ещё одного пациента возможной причиной прогрессирования атеросклероза вплоть до развития окклюзии могло стать не диагностированное ранее повреждение аорты, произошедшее при автомобильной аварии. Компенсаторной реакцией на повреждение, по-видимому, стала выраженная кальцификация аорты [8].

У описываемой в данной работе пациентки имеется сочетание нескольких традиционных факторов риска: пожилой возраст, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия. Помимо того, как и в случае, указанном выше, при выполнении ангиографии (см. рис. 3) у больной выявилась повышенная извитость магистральных артерий. Извитость артерий нарушает ламинарный ток крови. Следовательно, нарушается — обычно снижается — напряжение сдвига ламинарного потока, которое является защитным механизмом, препятствующим развитию атеросклероза [9]. Это может объяснить значительную выраженность атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях, но не в самой аорте. На уровне атеросклеротического поражения по данным КТ диагностированы компрессионные переломы позвонков; кроме того, у больной выявлен перелом тела грудины. Возможно, как и в уже приведённом случае, причиной прогрессирования атеросклероза стала недиагностированная травма аорты. И тем не менее причина развития «коралловой аорты» остаётся неясной. Интересным наблюдением является отсутствие значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у представляемой пациентки.

По-видимому, атеросклеротический процесс при «коралловой аорте» достигает своей клинической выраженности чуть раньше, чем типичный атеросклероз. Средний возраст установления диагноза «коралловой аорты» в серии случаев, описанных P.G. Qvarfordt и соавт., — 51 год [1], а в двух других обзорах, проанализировавших истории 70 и 124 пациентов, — 59 лет [3, 10]. Должно быть, несколько чаще данное состояние встречается у женщин [3, 10].

Обычно «коралловая аорта» выявляется во время поиска причины выраженных симптомов, наблюдаемых у больного, или при внезапном развитии острой ситуации. И то, и другое происходит на поздних стадиях, когда кальцифицировавшаяся бляшка перекрывает большую часть просвета аорты и значимое обратное развитие процесса уже невозможно. В представляемом случае острое состояние, которое позволило диагностировать данную патологию, развилось позже среднего возраста, описанного в литературе: на момент госпитализации пациентке было 70 лет. Однако симптомы заболевания появились на несколько лет ранее, и вероятно, что ещё более длительным был бессимптомный период развития поражения. Это свидетельствует о поздней диагностике поражения аорты по типу кораллового рифа, нередко уже при развитии состояния, угрожающего жизни больного.

Клинические проявления «коралловой аорты» зависят от локализации и выраженности процесса. Наиболее часто данное состояние проявляется симптомами ишемии нижних конечностей (перемежающаяся хромота, боль в ногах в покое, цианоз пальцев ног) [1], рефрактерной артериальной гипертензией, сопровождающейся головной болью, головокружением, симптомами ишемии внутренних органов (боль в животе, нарушение пищеварения, диарея, потеря массы тела, снижение функции почек) [3, 7]. Реже поражение аорты приводит к развитию ХСН. Жизнеугрожающими осложнениями «коралловой аорты» могут быть осложнённый гипертонический криз, отёк лёгких, кардиогенный шок, гангрена, некроз кишечника, терминальная стадия хронической болезни почек [11–14].

В описываемом случае атеросклероз аорты, по своей выраженности напоминающий коарктацию аорты, привёл к развитию ХСН. На фоне гипертонического криза, возможно, также спровоцированного атеросклеротическим поражением сосудов, произошла декомпенсация ХСН с развитием отёка лёгких.

Основными методами прижизненной диагностики «коралловой аорты», по-видимому, являются КТ с контрастированием, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и ангиография, при выполнении которых наблюдаются выраженные кальцинированные бляшки, значительно выступающие в просвет аорты. В случае оперативного лечения диагноз подтверждается исследованием операционного материала, а при летальном исходе — результатами аутопсии. Макроскопически выявляется характерный внешний вид поверхности аорты, описанный выше. В большинстве случаев требуется проведение дополнительных исследований с целью дифференциальной диагностики, так как симптомы «коралловой аорты» не являются специфичными и могут быть вызваны другими причинами.

Одним из таких состояний со схожими проявлениями и нередким развитием окклюзии аорты является

аортоартериит Такаясу. Заболевание характеризуется развитием симптомов ишемии внутренних органов, конечностей, которые зависят от уровня поражения аорты. Частый симптом артериита — отсутствие пульса и невозможность измерения АД на одной из рук, что наблюдалось и у описываемой пациентки. Однако для синдрома Такаясу также характерны проявления воспаления: лихорадка, артралгия, ночная потливость, миалгия, лабораторные признаки. Хотя заболевание действительно чаще развивается у женщин, но обычно в молодом возрасте. Основным отличием, позволившим провести дифференциальную диагностику, стал характер поражения аорты: при артериите Такаясу утолщение стенки аорты кольцевидное, гладкое, ровное, не имеет в составе кальций — по сравнению с атеросклеротическим поражением, имеющим противоположные характеристики [15, 16].

Анамнез и клиническая картина потребовали исключения острого нарушения мозгового кровообращения у представляемой больной. «Коралловая аорта» была выявлена у данной пациентки случайно по результатам КТ органов грудной клетки и коронарной ангиографии, проведённым в связи с подозрением на тромбоэмболию лёгочной артерии и острый коронарный синдром, и после исключения этих состояний как возможной причины имеющихся симптомов.

В абсолютном большинстве случаев единственно возможным методом лечения является оперативное вмешательство — эндартерэктомия, протезирование аорты, экстраанатомическое шунтирование, установка стент-графта. Нередко требуется экстренное оперативное вмешательство, которое приходится проводить в остром состоянии больного. Ранее выполнялись только открытые операции. Однако они связаны с высокой частотой осложнений и высокой смертностью больных. Так, при анализе 110 историй пациентов, подвергнутых открытому оперативному лечению по поводу «коралловой аорты», было установлено, что госпитальная смертность среди них составила 10,9%, частота повторного вмешательства — 15,5%, а смертность в течение 180 месяцев после операции — 30% [3]. В другом обзоре был проанализирован 41 случай «коралловой аорты», где всем больным была выполнена открытая эндартерэктомия; госпитальная смертность среди них составила 13,3% [12]. В последнее время опубликованы описания успешных эндоваскулярных вмешательств, хотя выяснилось, что они сопряжены с высоким риском дистальной эмболии [3, 11, 14, 17]. Так, в случае, описанном S. Kojima и соавт., кальцинированные бляшки на удалённом участке аорты были очень хрупкими, крошились при лёгком прикосновении [18].

Состояние описываемой больной позволяло вести её консервативно и не подвергать риску, связанному с оперативным лечением в остром состоянии. Планировалось выполнение оперативного вмешательства в федеральном центре, однако, в связи с отказом больной, дальнейшее лечение также проводилось консервативно. В доступной литературе удалось найти только один случай консервативного ведения пациентки с «коралловой аортой», причём в описанном случае также развился отёк лёгких. Больная отказалась от оперативного вмешательства. На фоне диуретической терапии и подключённой позднее терапии карведилолом и валсартаном была достигнута положительная динамика. Стабильное состояние сохранялось и на амбулаторном этапе на протяжении 6 месяцев наблюдения [11].

Прогноз больных с поражением аорты по типу коралового рифа определяется выраженностью и локализацией поражения, выраженностью клинических проявлений, возможностью хирургического лечения. Как указано выше, «коралловая аорта» характеризуется высокой летальностью, что связано с развитием острых состояний, осложнений оперативного вмешательства [3, 7, 13, 19]. В любом случае, поражение внутренних органов (в первую очередь почек, сердца) приводит к развитию терминальной стадии заболевания, сокращению продолжительности жизни, в связи с чем оперативное лечение, по-видимому, показано всем больным.

В случае нашей пациентки, в связи с отсутствием коррекции субокклюзии аорты и неоптимальностью медикаментозной терапии, проводимой в настоящее время, продолжается повреждение миокарда и других органов, что ведёт к прогрессированию ХСН, ухудшая прогноз. Сохраняется высокий риск повторной декомпенсации сердечной недостаточности, развития кардиогенного шока, острого инфаркта миокарда 2-го типа, острого нарушения мозгового кровообращения (вследствие поражения брахиоцефальной артерии). Кроме того, прогрессирование атеросклеротического поражения и развитие тромбоза могут привести к полной окклюзии аорты с развитием острого жизнеугрожающего события.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Коралловая аорта» — тяжёлое проявление атеросклероза аорты, сопровождающееся значительной кальцификацией бляшек. Причины развития столь выраженного поражения до конца не изучены. Для него характерно более тяжёлое течение с развитием необратимого поражения внутренних органов и жизнеугрожающих состояний.

В связи с редкостью патологии и малым количеством литературных данных имеются трудности диагностики этого состояния. В дальнейшем требуется подробное изучение причин и патогенеза развития «коралловой аорты». Необходимо рассмотреть исследование концентрации липопротеина-а и воспалительного статуса (в том числе концентрации высокочувствительного С-реактивного белка) у таких больных.

Для практических врачей важна осведомлённость о данном типе атеросклеротического процесса. Своевременное выявление «коралловой аорты» позволяет провести оперативное лечение прежде развития выраженных

симптомов, органных поражений или жизнеугрожающего состояния. Другим направлением ведения больных с «коралловой аортой» является вторичная профилактика атеросклероза путём коррекции факторов риска. Посредством назначения адекватной медикаментозной терапии возможно замедлить прогрессирование заболевания и сохранить функции внутренних органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.О. Никитина — сбор и анализ данных, написание черновика рукописи, анализ литературных источников; А.А. Исправникова — сбор и анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Г.Н. Белозеров — сбор и анализ данных, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; Н.Н. Везикова — редактирование и утверждение окончательного текста рукописи; И.С. Егорова, А.Н. Малыгин — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Согласие на публикацию. Авторы наблюдали и вели пациентку во время возникновения и течения клинического события. На момент госпитализации было получено информированное добровольное письменное согласие на проведение в стационаре всех диагностических и лечебных мероприятий, описанных в рукописи, а также на сбор и анализ персональных данных (05.10.2022). Идея публикации возникла после получения данных о долгосрочной выживаемости. Дополнительное согласие на публикацию не бралось. После принятия решения о публикации все возможные способы получения дополнительного согласия на публикацию результатов были авторами предприняты, но оказались безуспешны, так как пациентка скончалась. Контактной информации о близких родственниках нет. Все представленные в статье сведения обезличены, фотографии больной не публикуются.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.O. Nikitina: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, writing—original draft; A.A. Ispravnikova: data curation, formal analysis, writing—review & editing; G.N. Belozerov: data curation, formal analysis, visualization, writing—review & editing; N.N. Vezikova: supervision, validation, writing—review & editing; I.S. Egorova: formal analysis, writing—review & editing; A.N. Malygin: formal analysis, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Consent for publication: The authors observed and managed the patient during the onset and course of the clinical event. Upon hospital admission, written informed consent was obtained from the patient for all diagnostic and therapeutic procedures described in the manuscript, as well as for the collection and analysis of personal data (dated October 5, 2022). The idea for this publication arose after obtaining data on long-term survival. No additional consent for publication was obtained. After the decision to publish, all possible efforts to obtain additional consent (for publication of results) were made by the authors but were unsuccessful, as the patient had passed away. No contact information for the patient's relatives was available. All information presented in the article has been anonymized, and no patient photographs are published.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Qvarfordt PG, Reilly LM, Sedwitz MM, et al. "Coral reef" atherosclerosis of the suprarenal aorta: a unique clinical entity". *J Vasc Surg.* 1984;1:903–909. doi: 10.1067/mva.1984.avs0010903

2. Jha NK, Raj KB, Shah N, et al. Coral reef aorta: a rare form of obstruction of the ascending aorta in adolescent with aortopathy- case report. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):71. doi: 10.1186/s13019-024-02553-w EDN: EKLENC

3. Baldaia L, Antunes LF, Silva M, et al. Coral Reef Aorta: Literature Review and Analysis of the Published Cases in the Last 20 Years. *Ann Vasc Surg.* 2024;98:374–387. doi: 10.1016/j.avsg.2023.07.087 EDN: RBDUYO

4. Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, et al. Role of calcification in aortic degeneration. *Translational Medicine.* 2020;7(1):621. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21 EDN: PTBGSS

5. Schlieper G, Grotemeyer D, Aretz A, et al. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(3):408–414. doi: 10.1016/j.avsg.2009.11.006

6. Kopani K, Liao S, Shaffer K. The Coral Reef Aorta: Diagnosis and Treatment Following CT. *Radiol Case Rep.* 2016;4(1):209. doi: 10.2484/rcr.v4i1.209

7. Verreault-Julien L, Beaudoin J, Thériault MM, et al. Case report of an unusual and catastrophic presentation of coral reef aorta. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(1):yty163. doi: 10.1093/ehjcr/yty163

8. Gnanenthiran SR, Gallagher M, Ridley L, et al. Chronic occlusion of the thoracic aorta: a novel cause of pleuropericardial effusions and pancytopenia. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2021;7(3):540–544. doi: 10.1016/j.jvscit.2021.04.005 EDN: QVNSFM

9. Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Volume 3*. Organov RG, editor. Moscow: Logosfera; 2013. EDN: VPJQSZ

10. Grotemeyer D, Pourhassan S, Rehbein H, et al. The coral reef aorta — a single centre experience in 70 patients. *Int J Angiol.* 2007;16(3):98–105. doi: 10.1055/s-0031-1278258

11. Oey NE, Tulsidas H, Nadarajan K. Medical management of coral reef aorta through optimised diuretic use and angiotensin receptor blockade. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e242724. doi: 10.1136/bcr-2021-242724 EDN: SETGMW
12. Karakattu S, Murtaza G, Dinesh S, et al. Supersized Atheroma Causing Acquired Coarctation of Aorta Leading to Heart Failure. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017;5(1):2324709616689477. doi: 10.1177/2324709616689477
13. Minnee RC, Idu MM, Balm R. Coral Reef Aorta: Case Reports and Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2005;29(6):557. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.02.010
14. Christoforou P, Kapoulas K, Bekos C. Challenging Endovascular Treatment of Coral Reef Aorta and a Literature Review. *International College of Angiology.* 2023;32(04):303–307. doi: 10.1055/s-0043-1763253 EDN: KVKDXO
15. Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, et al. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(3):1–23. doi: 10.1186/s13023-021-01922-1 EDN: EIZHUR
16. Kim SM, Jung IM, Han A, et al. Surgical treatment of middle aortic syndrome with Takayasu arteritis or midaortic dysplastic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(2):206–212. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.032
17. Le Bars F, Charbonneau E, Leurent G, et al. First report of endovascular treatment of symptomatic coral reef aorta in the aortic arch. *JTCVS Tech.* 2022;12:17–20. doi: 10.1016/j.xjtc.2022.01.010 EDN: BUDYVN
18. Kojima S, Hiraoka E, Tabata M, et al. Refractory heart failure and intermittent claudication secondary to supra-renal coral reef aorta. *J Cardiol Cases.* 2020;22(5):249–252. doi: 10.1016/j.jccase.2020.07.014 EDN: IFCXRG
19. Ishigaki T, Matsuda H, Henmi S, et al. Severe Obstructive Calcification of the Descending Aorta: A Case Report of "Coral Reef Aorta". *Ann Vasc Dis.* 2017;10(2):155–158. doi: 10.3400/avd.cr.16-00133

ОБ АВТОРАХ

*** Никитина Аглая Олеговна;**
адрес: Россия, 185910, Петрозаводск, пр-кт Ленина, д. 33;
ORCID: 0009-0005-2767-4915;
eLibrary SPIN: 4035-8060;
e-mail: aglaia-nik@yandex.ru
Исправникова Анастасия Анатольевна;
ORCID: 0009-0008-2210-7446;
eLibrary SPIN: 1982-6750;
e-mail: ispravnikovaa@mail.ru
Белозеров Григорий Николаевич;
ORCID: 0009-0009-6788-1598;
e-mail: gregory.belozerov@gmail.com
Везикова Наталья Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8901-3363;
eLibrary SPIN: 3910-7360;
e-mail: vezikov23@mail.ru
Егорова Инга Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5157-5547;
eLibrary SPIN: 4981-2363;
e-mail: inga.skopets@gmail.com
Малыгин Александр Николаевич;
e-mail: al-malygin74@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Aglaya O. Nikitina,** MD;
address: 33 Lenin ave, Petrozavodsk, Russia, 185910;
ORCID: 0009-0005-2767-4915;
eLibrary SPIN: 4035-8060;
e-mail: aglaia-nik@yandex.ru
Anastasia A. Ispravnikova, MD;
ORCID: 0009-0008-2210-7446;
eLibrary SPIN: 1982-6750;
e-mail: ispravnikovaa@mail.ru
Gregory N. Belozerov, MD;
ORCID: 0009-0009-6788-1598;
e-mail: gregory.belozerov@gmail.com
Natalia N. Vezikova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-8901-3363;
eLibrary SPIN: 3910-7360;
e-mail: vezikov23@mail.ru
Inga S. Egorova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-5157-5547;
eLibrary SPIN: 4981-2363;
e-mail: inga.skopets@gmail.com
Aleksandr N. Malygin, MD;
e-mail: al-malygin74@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author