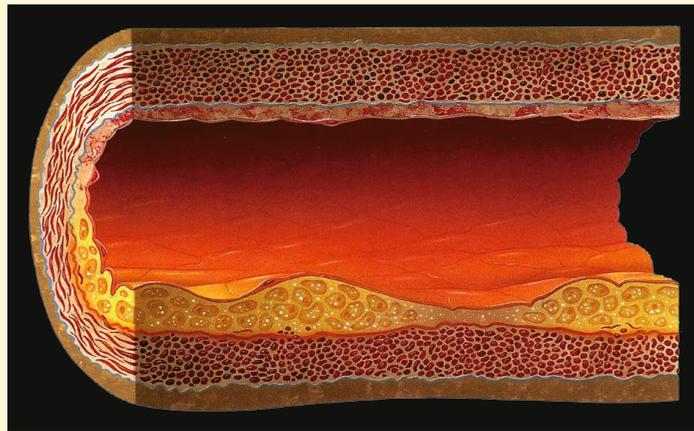


АТЕРОСКЛЕРОЗ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Адипокиновый профиль крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией
- Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности
- Алгоритм выбора тактики коронарного шунтирования пациентов разного пола на основании результатов исследования CROWN-SAGA
- Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации
- Стресс-эхокардиография как инструмент для диагностики атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца
- Кардиометаболические факторы риска и остеопоротические переломы у лиц старше 50 лет (Новосибирск)
- Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет
- Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении
- Клинико-функциональная и нутритивно-метаболическая характеристика неалкогольной жировой болезни печени

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Хроническая сердечная недостаточность: от патогенеза к персонализированной терапии и цифровым технологиям

ATHEROSCLEROSIS

Том 21 № 3 2025 г. / Volume 21 No. 3 2025

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2025

Основан в 2004 г.

Том 21

ATHEROSCLEROS

№ 3

«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATHEROSCLEROS»)
Научно-практический журнал

Основан в 2004 г.
Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerоз@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 1.5.4. Биохимия (биологические науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)
- 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)
- 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Журнал включен в Белый список 2-го уровня. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 30.09.2025. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 14,0. Усл. печ. л. 16,04
Тираж 50 экз. Заказ № 202. Цена свободная

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.
Адрес типографии: 630090, Новосибирск,
Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.В. Генкель – д.м.н. (Челябинск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Кашталап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютина – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.А. Метельская – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Д.А. Тянянский – д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

Л.Д. Хидирова – д.м.н., доцент (Новосибирск, РФ)

А.М. Чернявский – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. Арутюнов – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

О.Л. Барбараш – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Ю.А. Карпов – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.В. Кочетов – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

Address: 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз” is to summarize scientific and practical achievements in the study of atherosclerosis and related diseases. The scientific concept of the journal involves the publication of modern achievements in the diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis, the results of national and international clinical and epidemiological studies.

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (PI № FC77-75466 issued of April 5, 2019).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses in the following specialties:

- 1.5.4. Biochemistry (biological sciences),
- 3.1.18. Internal Medicine (Medical Sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.15. Cardiovascular Surgery (Medical Sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (biological sciences)
- 1.5.3. Molecular biology (biological sciences),
- 1.5.7. Genetics (medical sciences)

Atherosclerоз included to Whitelist 2nd level.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription write to editor (aterosclerоз@gmail.com)

Publication: 30.09.2025. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet 14,0. Registration Sheet 16,04. Circulation of 50. Order No. 202. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090, Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

V.V. Genkel – Dr. of Med. Sci., (Chelyabinsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Maluyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

V.A. Metelskaya – Dr of Biol. Sci, Prof. (Moscow, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergiyenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

D.A. Tanyansky – Dr. of Med. Sci., (St. Petersburg, Russia)

L.D. Khidirova – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

A.M. Chernyavskiy – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

G.P. Arutyunov – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

V.P. Puzryev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhishambaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2025

Научно-практический журнал

Том 21, № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.**
Адипокиновый профиль крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией 226
- Спиридонов А.Н., Иваношук Д.Е., Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В.**
Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности 237
- Лилотхиа С.Х., Комаров Р.Н.**
Алгоритм выбора тактики коронарного шунтирования пациентов разного пола на основании результатов исследования CROWN-SAGA..... 248
- Зимина Ю.Д., Герасименко О.Н., Максимов В.Н., Толмачева А.А.**
Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации 272
- Сурнина О.В., Пономарева И.А., Зайцев Д.С., Сметанин М.Ю., Сосновских М.С., Ламонова И.Е., Седельников А.М., Ефремова Ю.Д., Осипов Д.Р.**
Стресс-эхокардиография как инструмент для диагностики атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца 289
- Мазуренко Е.С., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Диреев А.О., Чурсина В.Н., Малюткина С.К.**
Кардиометаболические факторы риска и остеопоротические переломы у лиц старше 50 лет (Новосибирск) 296
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В.**
Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет 309
- Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И.**
Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении 320
- Знахаренко Е.А., Герасименко О.Н.**
Клинико-функциональная и нутритивно-метаболическая характеристика неалкогольной жировой болезни печени 330

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Юрковский А.О., Ложкина Н.Г., Артеменко С.Н.**
Хроническая сердечная недостаточность: от патогенеза к персонализированной терапии и цифровым технологиям 340

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2025

Research and Practical Journal

Volume 21, No. 3

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Afanaseva A.D., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I.**
Adipokine blood profile in young people with comorbid pathology 226
- Spiridonov A.N., Ivanoshchuk D.E., Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V.**
Analysis of lipid metabolism gene variants in individuals aged 25–44 years with contrasting LDL cholesterol levels 237
- Lilothia S.Kh., Komarov R.N.**
Coronary artery bypass surgery management algorithm in women and men based on the findings of CROWN-SAGA study 248
- Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Maksimov V.N., Tolmacheva A.A.**
Clinical and molecular characteristics of comorbid patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in the context of medical rehabilitation 272
- Surnina O.V., Ponomareva I.A., Zaitsev D.S., Smetanin M.Yu., Sosnovskikh M.S., Lamonova I.E., Sedelnikov A.M., Efremova Yu.D., Osipov D.R.**
Stress echocardiography as a tool for diagnosing atherosclerotic changes in the coronary arteries in patients with stable coronary heart disease 289
- Mazurenko E.S., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Direev A.O., Chursina V.N., Maljutina S.K.**
Cardiometabolic risk factors and osteoporotic fractures in people aged over 50 years (Novosibirsk) 296
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Maksimov V.N., Shakhtshneider E.V., Gagulin I.V., Likhnenko-Logvinenko K.V., Gafarova A.V.**
Associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-dependent cardiovascular diseases among individuals aged 25–64 309
- Tuzovskaya O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I.**
Associations of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity 320
- Znakharenko E.A., Gerasimenko O.N.**
Clinical, functional, and nutritional-metabolic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease 330

REVIEWS

- Yurkovskiy A.O., Lozhkina N.G., Artemenko S.N.**
Chronic heart failure: from pathogenesis to personalized therapy and digital technologies 340

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-226-236

Адипокиновый профиль крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией**А.Д. Афанасьева, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, В.С. Шрамко, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности адипокинового профиля крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией. **Материал и методы.** Проведено одномоментное популяционное обследование населения г. Новосибирска. В популяционную выборку вошли 1415 человек в возрасте 25–44 лет, в том числе 47 % мужчин. Коморбидной патологией считали сочетание трех и более патологических состояний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хронический бронхит (ХБ), повышенный уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП), сниженная почечная функция и сахарный диабет 2 типа (СД2). Методом мультиплексного анализа на мультиплексном анализаторе Milliplex (Merck, Millipore) определяли уровни адипокинов крови. **Результаты.** При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа получено, что наличие коморбидной патологии ассоциировано с повышением амилина на 1 пг/мл ($p < 0,0001$), грелина на 1 пг/мл ($p = 0,016$), резистина на 1 нг/мл ($p = 0,001$), ИЛ-6 на 1 пг/мл ($p = 0,005$), С-пептида на 1 пг/мл ($p = 0,024$) и со снижением РУУ на 1 пг/мл ($p = 0,007$). При многофакторном регрессионном анализе в модели 1 (пол, возраст, ОТ, резистин, ИЛ-6 и РУУ) шанс наличия коморбидной патологии увеличивался на 15 % с повышением возраста на 1 год ($p = 0,011$) и на 2,5 % со снижением РУУ на 1 пг/мл ($p = 0,005$); в модели 2 (пол, возраст, ОТ, резистин, ИЛ-6 и С-пептид) шанс наличия коморбидной патологии увеличивался на 13 % с повышением возраста на 1 год ($p = 0,001$), на 0,1 % с повышением уровня резистина на 1 нг/мл ($p = 0,046$), на 12 % с повышением уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл ($p = 0,041$) и на 116 % при увеличении уровня С-пептида на 1 нг/мл ($p = 0,019$). **Заключение.** У молодых лиц наличие коморбидной патологии ассоциировано с повышением в крови амилина, грелина и снижением уровня РУУ, отвечающих за регуляцию аппетита, а также с повышением уровней резистина, ИЛ-6 и С-пептида, участвующими в формировании инсулинорезистентности.

Ключевые слова: молодые лица, коморбидная патология, абдоминальное ожирение, амилин, грелин, пептид тирозин-тирозин, резистин, интерлейкин-6, С-пептид.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» (FWNR-2024-0002).

Автор для переписки. Афанасьева А.Д., e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Для цитирования. Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Адипокиновый профиль крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 226–236. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-226-236

Adipokine blood profile in young people with comorbid pathology

A.D. Afanaseva, L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, V.S. Shramko, D.V. Denisova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim of study was to study the features of the adipokine blood profile in young people with comorbid pathology. **Material and methods.** A cross-sectional population survey of Novosibirsk was conducted. The population sample included 1415 people, including 47 % of men. Comorbid pathology was considered a combination of 3 or more pathological conditions (CHD, AG, CB, hyperLDL-C, decreased renal function and type 2 diabetes). Adipokine levels in the blood were determined using the multiplex analysis method on a Milliplex multiplex analyzer (Merck, Millipore). **Results.** When conducting a univariate logistic regression analysis, it was found that the presence of comorbid pathology was associated with an increase in amylin by 1 pg/ml ($p < 0.0001$), ghrelin by 1 pg/ml ($p = 0.016$), resistin by 1 ng/ml ($p = 0.001$), IL-6 by 1 pg/ml ($p = 0.005$), C-peptide by 1 ng/ml ($p = 0.024$) and a decrease in PYY by 1 pg/ml ($p = 0.007$). In multivariate regression analysis in model 1 (gender, age, OT, resistin, IL-6, and PYY), the chance of having comorbid pathology increased by 15 % with an increase in age by 1 year ($p = 0.011$) and by 2.5 % with a decrease in PYY by 1 pg/ml ($p = 0.005$); in model 2 (gender, age, WC, resistin, IL-6, and C-peptide), the chance of having a comorbid pathology increased by 13 % with an increase in age by 1 year ($p = 0.001$), by 0.1 % with an increase in resistin levels by 1 ng/ml ($p = 0.046$), by 12 % with an increase in IL-6 levels by 1 pg/ml ($p = 0.041$), and by 116 % with an increase in C-peptide levels by 1 ng/ml ($p = 0.019$). **Conclusions.** In young people, the presence of comorbid pathology is associated with an increase in the blood of amylin, ghrelin and a decrease in the level of PYY, responsible for appetite regulation, as well as with an increase in the levels of resistin, IL-6 and C-peptide, involved in the formation of insulin resistance.

Keywords: young people, comorbid pathology, abdominal obesity, amylin, ghrelin, tyrosine-tyrosine peptide, resistin, interleukin-6, C-peptide.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the budget theme of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Afanaseva A.D., e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Citation. Afanaseva A.D., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Adipokine blood profile in young people with comorbid pathology. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 226–236. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-226-236

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется концепции, согласно которой абдоминальное ожирение (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию слабой степени выраженности, возникающую за счет повышения резистентности к инсулину и повышенной продукции медиаторов воспаления за счет увеличения пула адипоцитов [1, 2]. Висцеральная жировая ткань рассматривается как связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой

патологией. Учитывая высокую распространенность АО в мире, в том числе у молодых лиц [3], данный фактор становится одним из ведущих в развитии коморбидной патологии. Ряд исследований демонстрирует, что адипокиновый дисбаланс в большой степени сопряжен с повышенными рисками кардиометаболических заболеваний и их осложнений [4–6]. Ранее нами была показана связь между уровнями адипокинов крови и ишемической болезнью сердца (ИБС) [7], артериальной гипертензией (АГ) [8], снижением почечной функции [9], хроническим бронхитом (ХБ) [10], гиперхолестеринемией.

ей липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) [11] и нарушением углеводного обмена [12]. Исходя из этого становится очевидным, что изменения адипокинового профиля крови сопряжено с развитием многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе атеросклероз-ассоциированных, объединенных общими факторами риска [13]. Однако вклад адипокинов в развитие коморбидной патологии остается недостаточно изученным. Учитывая вышесказанное, целью данного исследования было изучить особенности адипокинового профиля крови у лиц молодого возраста с коморбидной патологией.

Материал и методы

Проведено одномоментное популяционное обследование населения 25–44 лет г. Новосибирска (протокол ЛЭК № 6/2013 от 25.06.2013). В популяционную выборку вошли 1415 человек, в том числе 47 % мужчин. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Для коморбидной патологии у лиц молодого возраста выделено шесть патологических состояний: ИБС, АГ, ХБ, гиперХС ЛПНП, сниженная почечная функция и сахарный диабет (СД) 2 типа. Коморбидная патология обнаружена у 105 обследованных. Для сравнения с группой лиц с коморбидной патологией была сформирована группа условно здоровых лиц с отсутствием каждого из патологических состояний (162 человека).

АО регистрировали при окружности талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м). Нормальный вес регистрировался при ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточный вес при 25,0–29,9 кг/м², ожирение I степени при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², II степени – 35,0–39,9 кг/м², III степени (или морбидное ожирение) $\geq 40,0$ кг/м².

АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолическим АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Наличие ИБС устанавливали на основе эпидемиологических критериев, используя опросник G.A. Rose и оценку электрокардиограммы (ЭКГ) согласно Миннесотскому коду [13].

СД 2 типа устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л и (или) при нормогликемии у лиц с медицинской историей установленного СД 2 типа [14].

Расчет скорости клубочковой СКФ производился по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Снижение СКФ регистрировалось при показателях менее 90 мл/мин/1,73 см², нормальная – при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Микроальбуминурия у обследуемых не определялась.

Эпидемиологический диагноз ХБ устанавливали при наличии кашля с мокротой не менее 3 месяцев в году или при наличии медицинской истории заболевания. Кроме этого проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited (Великобритания).

Методом мультиплексного анализа на мультиплексном анализаторе Milliplex (Merck, Millipore, США) с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) в крови определяли уровни амилина (пг/мл), С-пептида (нг/мл), грелина (пг/мг), глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP) (пг/мл), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (пг/мл), глюкагона (пг/мл), интерлейкина-6 (IL-6) (пг/мл), инсулина (пг/мл), лептина (пг/мл), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) (пг/мл), панкреатического полипептида (PP) (пг/мл), фактора некроза опухолей альфа (TNF α) (пг/мл). Для определения уровней адипонектина (мкг/мл), адипсина (мкг/мл), липокалина-2 (нг/мл), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (нг/мл) и резистина (нг/мл) крови использовалась панель Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). В связи с распределением, отличным от нормального большинства изучаемых показателей, в случае непрерывных переменных данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (Q25; Q75), для категориальных переменных – в виде абсолютных и относительных значений n (%). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения долей использовался χ^2 Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Результаты

В структуре коморбидной патологии лидирующее место по частоте занимали гиперХС ЛПНП – 101 человек (96,2 %), АГ – 83 (79,0 %), ХБ – 63 (60,0 %) и сниженная почечная функция – 55 (52,4 %). СД 2 типа регистрировался у 17 (16,2 %), ИБС у 16 человек (15,2 %).

У лиц с сочетанием трех и более патологических состояний в крови регистрировались более высокие уровни амилина, грелина GLP-1,

GIP, липокалина-2, резистина, ИЛ-6, инсулина, лептина, PP, C-пептида, TNF α и более низкий уровень PYY по сравнению с условно здоровыми лицами (табл. 1).

У лиц с сочетанием трех и более патологических состояний более высокие уровни лептина (8837,1 [4729,5; 17077,9] vs 3467,2 [1254,0; 6770,6], $p = 0,0001$ соответственно) и адипонектина (99,8 [35,6; 178,0] vs 39,6 [25,5; 114,3], $p = 0,049$ соответственно) крови регистрировались у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 1

Адипокиновый профиль крови лиц с коморбидной патологией

Table 1

Adipokine blood profile of individuals with comorbid pathology

Параметр / Parameter	Лица с сочетанием трех и более патологических состояний / Individuals with a combination of 3 or more pathological conditions, $n = 105$; Me [25;75]	Условно здоровые лица / Conditionally healthy individuals, $n = 162$; Me [25;75]	p
Возраст, лет / Age, years	41,4 [38,8; 44,0]	33,7 [29,1; 40,0]	0,0001
Мужской пол / Male gender, n (%)	64 (61,0)	66 (40,7)	0,001
АО / AO, n (%)	65 (61,9)	48 (29,6)	0,0001
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	42 (40,0)	44 (27,2)	0,0001
Ожирение / Obesity, n (%)	40 (38,1)	14 (8,6)	0,0001
Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml	14,2 [5,9; 15,1]	0,8 [0,7; 6,2]	0,0001
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml	36,5 [22,9; 107,6]	18,6 [10,3; 39,4]	0,0001
GIP, пг/мл / GIP, pg/ml	27,9 [19,6; 55,1]	21,2 [13,2; 45,8]	0,003
GLP-1, пг/мл / GLP-1, pg/ml	329,4 [189,7; 573,4]	237,7 [148,0; 413,5]	0,002
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml	12,3 [9,0; 27,9]	11,7 [4,8; 23,2]	0,183
Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, mcg/ml	42,4 [31,0; 124,1]	57,0 [33,1; 151,3]	0,280
Адипсин, мкг/мл / Adipsin, mcg/ml	13,0 [10,7; 14,8]	11,3 [8,1; 15,6]	0,120
Липокалин-2, нг/мл / Lipocalin-2 ng/ml	549,4 [330,2; 1161,3]	420,6 [207,7; 981,6]	0,034
PAI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml	26,6 [14,5; 32,3]	24,1 [17,3; 36,2]	0,677
Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml	476,3 [148,8; 610,5]	33,0 [19,4; 243,1]	0,0001
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	2,8 [1,3; 6,8]	0,7 [0,3; 1,3]	0,0001
Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/ml	529,6 [353,5; 759,7]	406,9 [291,0; 614,1]	0,018
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/ml	4846,2 [1591,1; 9209,6]	3278,8 [1337,6; 6689,9]	0,031
MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml	243,7 [151,1; 328,0]	245,8 [183,9; 317,9]	0,661
PP, пг/мл / PP, pg/ml	46,7 [30,8; 78,1]	33,5 [18,2; 61,4]	0,001
PYY, пг/мл / PYY, pg/ml	45,1 [29,8; 64,8]	61,3 [44,0; 111,5]	0,002
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml	21,0 [17,9; 36,2]	32,7 [16,4; 113,8]	0,122
TNF α , пг/мл / TNF α , pg/ml	5,7 [3,5; 8,0]	4,1 [2,9; 6,7]	0,008
C-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml	0,9 [0,4; 1,6]	0,5 [0,2; 1,0]	0,0001

Примечание. АО – абдоминальное ожирение; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF α – фактор некроза опухоли альфа; GIP – глюкозозависимый инсулилотропный полипептид; PP – панкреатический полипептид; GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид тирозин-тирозин; Me – медиана, 25% и 75% – 1-й и 3-й квартили.

Note: AO – abdominal obesity; PAI-1 – inhibitor of plasminogen activator type 1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; TNF α – tumor necrosis factor-alpha; GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; PP – pancreatic polypeptide; GLP1 – glucagon-like peptide-1; PYY – tyrosine-tyrosine peptide; Me – median, 25% and 75% are the 1st and 3rd quartiles.

У мужчин с коморбидной патологией по сравнению с условно здоровыми мужчинами в крови были выше уровни амилина (14,2 [9,2; 16,9] vs 5,6 [0,7; 6,5], $p = 0,0001$), грелина (38,8 [22,9; 111,2] vs 18,6 [13,1; 37,2], $p = 0,002$), адипсина (13,0 [10,3; 14,6] vs 10,5 [7,9; 14,3], $p = 0,036$), ИЛ-6 (5,1 [1,3; 7,5] vs 0,9 [0,4; 1,5], $p = 0,0001$), резистина (463,7 [156,6; 584,0] vs 36,9 [18,6; 516,5], $p = 0,0001$), лептина (3467,2 [1254,0; 6770,6] vs 1360,2 [386,6; 3625,0], $p = 0,002$), С-пептида (0,9 [0,4; 1,7] vs 0,3 [0,1; 0,8], $p = 0,0001$), инсулина (584,5 [390,4; 1062,5] vs 406,9 [291,0; 614,1], $p = 0,014$) и более низкие уровни РУУ (45,1 [34,5; 63,5] vs 69,2 [44,6; 118,6], $p = 0,010$).

У женщин с коморбидной патологией по сравнению с условно здоровыми женщинами в крови были выше уровни амилина (11,0 [5,3; 14,6] vs 0,8 [0,7; 5,6], $p = 0,0001$), грелина (36,5 [22,9; 84,7] vs 14,7 [8,4; 40,4], $p = 0,005$), GLP-1 (318,1 [213,8; 547,0] vs 203,7 [139,2; 337,7], $p = 0,002$), липокалина-2 (491,6 [340,5; 1130,2] vs 353,2 [175,5; 736,2], $p = 0,033$), ИЛ-6 (2,1 [1,3; 6,3] vs 0,6 [0,3; 1,2], $p = 0,0001$), резистина (511,7 [134,8; 657,7] vs 29,8 [20,4; 52,6], $p = 0,0001$), лептина (8837,1 [4729,5; 17077,9] vs 4371,5 [2217,0; 10626,8], $p = 0,005$), РР (42,6 [30,8; 82,7] vs 28,6 [14,1; 55,7], $p = 0,002$), TNF α (5,7 [3,5; 8,4] vs 4,0 [2,5; 6,0], $p = 0,009$).

При оценке уровней адипокинов крови у лиц с различными сочетаниями патологических состояний получены различия для амилина, липокалина-2, РАI-1, резистина, ИЛ-6, инсулина, лептина, РУУ и С-пептида.

У лиц с сочетанием АГ, СД 2 типа и гиперХС ЛПНП были в 1,2 раза выше уровень амилина, в 1,7 раза выше РАI-1 и С-пептид, в 2,1 раза выше инсулин по сравнению с другими лицами с коморбидной патологией. У лиц с АГ, СД 2 типа и ХБ регистрировались более высокие уровни РАI-1 (в 1,5 раза), у лиц с АГ, гиперХС ЛПНП и ИБС – более высокие уровни С-пептида (в 1,3 раза), а у лиц с АГ, гиперХС ЛПНП и ХБ более низкие уровни лептина (в 1,5 раза) по сравнению с другими лицами с коморбидной патологией. У лиц со сниженной функцией почек, гиперХС ЛПНП и ХБ были более низкие уровни амилина (в 2,7 раза), ИЛ-1 (в 3,3 раза) и инсулина (в 1,4 раза) по сравнению с другими лицами с коморбидной патологией. Уровни РУУ были ниже у лиц с сочетаниями сниженной функции почек, гиперХС ЛПНП и ИБС (в 1,6 раза) и гиперХС ЛПНП, ХБ и ИБС (в 1,6 раза) по сравнению с другими лицами с коморбидной патологией (табл. 2).

Таблица 2

Уровни адипокинов в крови у лиц с различными сочетаниями патологических состояний, Ме [25 %; 75 %]

Table 2

Levels of blood adipokines in individuals with various combinations of pathological conditions, Me [25 %; 75 %]

Сочетания патологических состояний против других лиц с коморбидной патологией / Combinations of pathological conditions against other individuals with comorbid pathology	Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml	РАI-1, нг/мл / РАI-1, ng/ml	Липокалин-2, нг/мл / Lipocalin-2, ng/ml	Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml	ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/ml	РУУ, пг/мл / РУУ, pg/ml	С-пептид, нг/мл / С-peptide, ng/ml
АГ, гиперХС ЛПНП, снижение почечной функции / Hypertension, hyperHC-LDL, decreased renal function, $n = 33$	14,5 [14,3; 17,2] 11,9 [5,2; 14,5] 0,001	–	–	525,8 [382,6; 704,4] 196,5 [148,4; 580,4] 0,040	5,9 [2,2; 8,8] 1,8 [1,1; 6,6] 0,021	619,2 [463,9; 946,4] 584,5 [394,541164,0] 0,039	59,14 [40,8; 70,4] 39,7 [28,4; 54,6] 0,003	–

Снижение почечной функции, гиперХС ЛПНП, ХБ / Decreased renal function, LDL cholesterol, CKD, n = 19	5,3 [3,4; 11,0] 14,3 [9,4; 16,3] 0,002	12,2 [8,3; 26,9] 29,9 [19,1; 33,2] 0,013	356,5 [243,6; 613,1] 614,2 [349,4; 1218,8] 0,017	–	1,6 [0,8; 3,2] 5,2 [1,4; 7,3] 0,019	406,9 [292,9; 473,6] 584,4 [390,4; 1062,5] 0,008	–	–
АГ, СД 2 типа, гиперХС ЛПНП / Hypertension, type 2 diabetes, hyperHC-LDL, n = 13	16,8 [14,0; 22,4] 14,2 [5,5; 14,7] 0,035	43,0 [30,4; 60,0] 25,3 [13,7; 31,0] 0,005	–	–	–	1062,5 [634,4; 1529,7] 505,7 [343,9; 719,1] 0,020	–	1,5 [0,9; 2,5] 0,9 [0,3; 1,5] 0,033
АГ, гиперХС ЛПНП, ИБС / Hypertension, hyperHC-LDL, CHD, n = 8	–	–	–	–	–	–	–	1,7 [1,2; 2,9] 0,9 [0,4; 1,5] 0,016
ГиперХС ЛПНП, ХБ, ИБС / HyperHC-LDL, CKD, CHD, n = 6	–	–	–	–	–	–	28,3 [28,3; 43,2] 45,1 [34,9; 66] 0,050	–
АГ, СД 2 типа и ХБ / Hypertension, type 2 diabetes, CKD, n = 6	–	37,8 [30,9; 44,9] 25,7 [13,7; 31,6] 0,035	–	–	–	–	–	–
СД 2 типа, гиперХС ЛПНП, ХБ / Type 2 diabetes, hyperHC-LDL, CKD, n = 4	–	–	–	–	1,2 [0,4; 1,5] 4,1 [1,4; 6,9] 0,022	–	–	–
СД 2 типа, гиперХС ЛПНП, снижение почечной функции / Type 2 diabetes, hyperHC-LDL, decreased renal function, n = 4	–	70,9 [70,9; 70,9] 26,4 [14,3; 32,0] 0,038	–	–	–	–	–	–
АГ, СД 2 типа, снижение почечной функции / Hypertension, type 2 diabetes, decreased renal function, n = 3	–	70,9 [70,9; 70,9] 26,4 [14,3; 32,0] 0,038	–	–	–	–	–	–

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; гиперХС ЛПНП – гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности; СД – сахарный диабет; ХБ – хронический бронхит; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; ИЛ-6 – интерлейкин 6; PYY – пептид тирозин-тирозин.

Note. hyperHC-LDL – hypercholesterolemia of low-density lipoproteins; diabetes mellitus; CKD – chronic bronchitis; PAI-1 – plasminogen activator type 1 inhibitor; IL-6 – interleukin-6; PYY – tyrosine-tyrosine peptide; Me – median, 25% and 75% – 1st and 3rd quartiles.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа со стандартизацией по полу, возрасту и ОТ получено, что наличие коморбидной патологии ассоциировано с повышением амилина на 1 пг/мл, грелина на 1 пг/мл, резистина на 1 нг/мл, ИЛ-6 на 1 пг/мл, С-пептида на 1 нг/мл и со снижением РУУ на 1 пг/мл (рис. 1).

Перед выполнением многофакторного регрессионного анализа был выполнен корреляционный анализ изучаемых адипокинов (рис. 2), на основании которого были сформированы модели. Учитывая выраженность двухсторонних корреляционных связей грелина и амилина с другими изучаемыми адипокинами и между собой, было принято решение не включать их в модели.

Модель 1 включала пол, возраст, ОТ, резистин, ИЛ-6 и РУУ. Модель 2 включала пол, возраст, ОТ, резистин, ИЛ-6 и С-пептид. В модели 1 шанс наличия коморбидной патологии увеличивался на 15 % с повышением возраста на 1 год и на 2,5 % со снижением РУУ на 1 пг/мл. В модели 2 шанс наличия коморбидной патологии увеличивался на 13 % повышением возраста на 1 год, на 0,1 % с повышением уровня резистина на 1 нг/мл, на 12 % с повышением уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл и на 116 % при увеличении уровня С-пептида на 1 нг/мл (табл. 3).

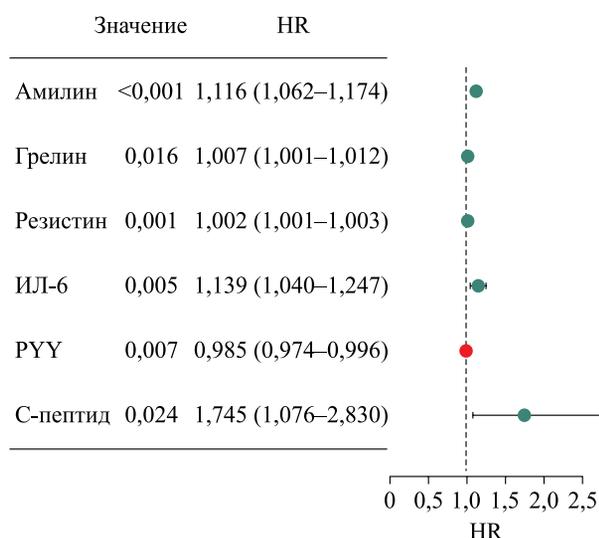


Рис. 1. Однофакторный регрессионный анализ шанса наличия коморбидной патологии у лиц молодого возраста со стандартизацией по полу, возрасту и окружности талии

Fig. 1. One-factor regression analysis of the chance of comorbid pathology in young people with standardization by gender, age and waist circumference

Обсуждение

При нарушении баланса между позитивными и негативными эффектами адипокинов возникает комплекс метаболических нарушений, включающий ожирение, инсулинорезистентность, энергетический дисбаланс и проблемы с сосудистым гомеостазом [15]. Проблемы, вызванные нарушением функции эндотелия и воспалением, также связаны с продукцией гормонов жировой ткани. Ожирение и инсулинорезистентность способствуют развитию атеросклероза, АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Амилин – это гормон, который продуцируется клетками поджелудочной железы и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. Он действует в паре с инсулином, задерживая высвобождение глюкозы из печени и уменьшая аппетит [17]. Доказано, что избыток амилина оказывает влияние на центры аппетита в головном мозге, что приводит к избыточной потребности в пище и, как следствие, к ожирению у молодых людей. Кроме этого показано, что повышенный уровень амилина может приводить к инсулиновой резистентности за счет угнетения инсулиновых рецепторов и ухудшения чувствительности клеток к инсулину [18]. В свою очередь АО и инсулинорезистентность являются самостоятельными и независимыми факторами риска развития кардиометаболических заболеваний, в том числе и патологических состояний, изучаемых в данном исследовании.

Грелин является гормоном, который продуцируется клетками желудка и играет роль в регуляции аппетита и пищеварения. В норме он повышается перед едой и снижается постпрандиально. У лиц с ожирением не наблюдается снижения уровня грелина после еды, что ведет к переяданию и усилению ожирения, которое в

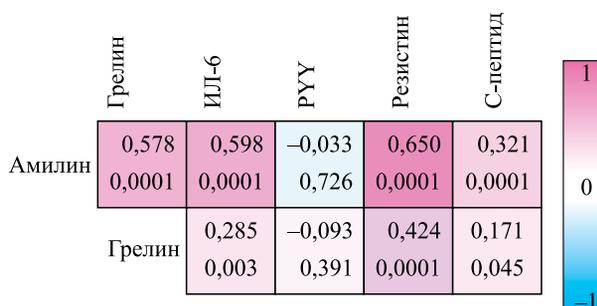


Рис. 2. Корреляционная матрица
Fig. 2. Correlation matrix

Многофакторный регрессионный анализ шанса наличия коморбидной патологии у лиц молодого возраста со стандартизацией по полу, возрасту и ОТ

Table 3

Multifactorial regression analysis of the chance of having comorbid pathology in young people with standardization by gender, age and gender

Параметр / Parameter	Модель 1 ОШ (95 % ДИ), <i>p</i> / Model 1 OR (95 % CI), <i>p</i>	Модель 2 ОШ (95 % ДИ), <i>p</i> / Model 2 OR (95 % CI), <i>p</i>
Возраст, на 1 год / Age, for 1 year	1,147 (1,032–1,275), 0,011	1,127 (1,050–1,210), 0,001
Пол, муж. vs жен. / Gender, men vs women	0,740 (0,200–2,741), 0,653	0,430 (0,167–1,0104), 0,430
ОТ, на 1 см / WC, by 1 cm	1,046 (0,998–1,096), 0,061	1,027 (0,993–1,063), 0,126
Резистин, на 1 нг/мл / Resistin, per 1 ng/ml	1,001 (0,999–1,004), 0,377	1,001 (1,000–1,003), 0,046
ИЛ-6, на 1 пг/мл / IL-6, per 1 pg/ml	1,155 (0,976–1,368), 0,094	1,121 (1,005–1,250), 0,041
РYY, на 1 пг/мл / PYY, per 1 pg/ml	0,975 (0,958–0,993), 0,005	–
С-пептид, на 1 нг/мл / C-peptide, per 1 ng/ml	–	2,168 (1,137–4,131), 0,019

Примечание. ОТ – окружность талии; ИЛ-6 – интерлейкин 6; РYY – пептид тирозин-тирозин; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note. WC – waist circumference; IL-6 – interleukin 6; PYY – tyrosine-tyrosine peptide; OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

свою очередь является фактором риска для развития таких заболеваний, как СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и АГ [19].

В нашем исследовании амилин и грелин не продемонстрировали независимые ассоциации с наличием коморбидной патологии. Однако нами получены более высокие их концентрации у лиц с коморбидной патологией по сравнению с условно здоровыми лицами и сильные корреляционные связи с другими изучаемыми адипокинами, что говорит об их несомненном вкладе в развитие метаболических нарушений у лиц молодого возраста.

Резистин является адипокином, который вырабатывается жировыми клетками и оказывает влияние на метаболизм, воспалительные процессы и регуляцию инсулина. Резистин активирует эндотелий, стимулируя высвобождение эндотелина-1, а также нарушает регуляцию молекул адгезии и хемокинов в сосудистых клетках [20]. Это может приводить к увеличению риска развития таких заболеваний, как атеросклероз, артрит, бронхиальная астма, и других неинфекционных заболеваний [21]. Исследования на животных с ожирением и инсулинорезистентностью показали, что уровни циркулирующего резистина у грызунов были значительно выше и коррелировали с растущим уровнем инсули-

на, глюкозы и липидов [22]. Согласно нашим данным, повышение уровня резистина ассоциировано с наличием коморбидной патологии у лиц молодого возраста, при этом при включении в модель РYY и исключении С-пептида данная ассоциация перестала быть значимой. Это может говорить о том, что его участие в формировании инсулинорезистентности у молодых лиц более выражено, чем в воспалительных процессах.

С-пептид используется в качестве маркера для оценки секреции инсулина, что может помочь в диагностике и мониторинге метаболических нарушений, в частности инсулинорезистентности. В свою очередь ожирение является самостоятельным фактором риска повышения уровня С-пептида [23]. Формирование порочного круга приводит к развитию метаболического синдрома и, как следствие, повышению риска развития кардиометаболических заболеваний. Полученные нами данные подтверждают независимые ассоциации повышения С-пептида и наличие сочетанной патологии.

Хорошо известно, что ИЛ-6 способствует развитию хронического воспаления, которое связано с метаболическими расстройствами, такими как инсулинорезистентность и ожирение. Повышенные уровни ИЛ-6 могут влиять на ме-

таболизм глюкозы и липидов, что увеличивает риск развития диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Ожидаемо повышение уровня ИЛ-6, ассоциированное с наличием коморбидной патологии у молодых лиц. Однако при включении в модель РУУ, как и в случае с резистинном, значимость пропадала.

РУУ выделяется в ответ на потребление пищи и способствует подавлению аппетита, что может играть критическую роль в патогенезе ожирения и метаболических расстройств [25]. У молодых людей с ожирением может наблюдаться дисрегуляция выработки РУУ, что усиливает потребление пищи и способствует увеличению массы тела [26]. Кроме этого РУУ играет роль в регуляции воспалительных процессов, поскольку он воздействует на иммунные клетки и может уменьшать секрецию провоспалительных цитокинов. Исследования показывают, что низкие уровни РУУ могут коррелировать с повышенными уровнями воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и TNF- α , что указывает на связь между РУУ и хроническим воспалением [27]. Нами получено, что у лиц с коморбидной патологией регистрируются более низкие уровни РУУ. Более того, независимые ассоциации снижения уровня РУУ и наличия коморбидной патологии у молодых лиц могут говорить о более весомом вкладе изменений концентрации данного маркера в развитии метаболических изменений.

Заключение

Среди лиц молодого возраста с сочетанием трех и более патологических состояний в 2 раза чаще регистрируется АО. Учитывая доказанную гормональную активность жировой ткани, в частности висцеральной, очевидным становится вклад адипокинов в развитие и течение различных заболеваний. У молодых лиц наличие коморбидной патологии ассоциировано с повышением амилина, грелина и снижением уровня РУУ, отвечающих за регуляцию аппетита, а также с повышением уровней резистина, ИЛ-6 и С-пептида, участвующими в формировании инсулинорезистентности.

Список литературы / References

1. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020; 7: 22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022
2. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*, 2020; 10 (2): 291. doi: 10.3390/biom10020291
3. Ural D., Kiliçkap M., Gökşülük H., Karaaslan D., Kayıkçıoğlu M., Özer N., Barçın C., Yılmaz M.B., Abacı A., Şengül Ş., Arınsoy T., Erdem Y., Sanisoğlu Y., Şahin M., Tokgözoğlu L. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 2018; 46: 577–590. doi: 10.5543/tkda.2018.62200
4. Ha E.E., Bauer R.C. Emerging roles for adipose tissue in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2018; 38 (8): e137–e144. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311421
5. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., Siddiqui M.S., Elagizi A., Lavie C.J. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc. Health Risk Manag.*, 2019; 15: 89–100. doi: 10.2147/VHRM.S168946
6. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G., Crendal E., Courteix D., Chaplais E., Thivel D., Lac G., Benson A.C. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J. Int. Med. Res.*, 2018; 46 (6): 2082–2095. doi: 10.1177/0300060517706578
7. Худякова А.Д., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Кузьминых Н.А., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2024; 23 (5): 3965. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965 [Khudiakova A.D., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Kuzminykh N.A., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2024; 23 (5): 3965. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965
8. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Щербакова Л.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Уровень адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения. *Артериальная гипертензия*, 2023; 29 (1): 51–57. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-6-51-57 [Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Sadovskiy E.V., Shcherbakova L.V., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I. The level of adipokines in young people with hypertension and abdominal obesity. *Arterial Hypertension*, 2023; 29 (1): 51–57. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-6-51-57
9. Афанасьева А.Д., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации содержания адипоцитокинов и функции почек у молодых людей с абдоминальным ожирением. *Профилактическая медицина*, 2024; 27 (8): 53–59. doi: 10.17116/profmed20242708153 [Afanaseva A.D., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of adipocytokines and kidney function in young people with abdominal obesity. *Russian Jour-*

- nal of Preventive Medicine*, 2024; 27 (8): 53–59. (In Russ.]). doi: 10.17116/profmed20242708153
10. Khudiakova A.D., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Shcherbakova L.V., Striukova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Blood adipokines/cytokines in young people with chronic bronchitis and abdominal obesity. *Biomolecules*, 2022; 12: 1502. doi: 10.3390/biom121101502
 11. Ragino Yu., Polonskaya Ya., Spiridonov A., Striukova E., Shcherbakova L., Khudiakova A., Shramko V., Stakhneva E., Kashtanova E. Adipokines, metabolic hormones and their associations with abdominal obesity against a background of hyper-LDL-C in young people. *J. Pers. Med.*, 2022; 12: 1823. doi: 10.3390/jpm12111823
 12. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Стахнева Е.М., Шрамко В.С., Мустафина С.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25–44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением. *Ожирение и метаболизм*, 2024; 21 (1): 14–23. doi: /10.14341/omet12974 [Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Mustafina S.V., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I. Associations of adipocytokine and metabolic hormone level in young people aged 25–44 years with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. *Obesity and metabolism*, 2024; 21 (1): 14–23. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12974
 13. Ким О.Т., Дадаева В.А., Королев А.И., Драпкина О.М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (11): 4567. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4567 [Kim O.T., Dadaeva V.A., Korolev A.I., Drapkina O.M. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2021; 26 (11): 4567. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4567
 14. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г., Еганын Р.А., Муромцева Г.А., Бочкарева Е.В., Ким И.В. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. М., 2015. 96 с. [Kalinina A.M., Shalnova S.A., Gambaryan M.G., Yeganyan R.A., Muromtseva G.A., Bockareva E.V., Kim I.V. Epidemiological methods for detecting major chronic noncommunicable diseases and risk factors in mass population surveys. Methodical manual. Moscow, 2015. 96 p. (In Russ.)].
 15. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А., Паличева Е.И. Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз: фенотипические особенности и терапевтический потенциал. *Атеросклероз*, 2020; 16 (2): 63–72. doi: 10.15372/ATER20200206 [Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyлева Yu.A., Palicheva E.I. Perivascular adipose tissue and atherosclerosis: phenotypic features and therapeutic potential. *Atherosclerosis*, 2020; 16 (2): 63–72. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20200206
 16. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., Chiu C.C., Voon W.C., Sheu S.H., Lai W.T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008; 32 (2): 268–274. doi:10.1038/sj.ijo.0803726
 17. Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E., Purcell K., Shulkes A., Kriketos A., Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365 (17): 1597–1604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816
 18. Ling W., Huang Y.M., Qiao Y.C., Zhang X.X., Zhao H.L. Human amylin: from pathology to physiology and pharmacology. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2019; 20 (9): 944–957. doi: 10.2174/1389203720666190328111833
 19. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R.L., Friedrich S., Bidlingmaier M., Landgraf R., Folwaczny C. Postprandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001; 24 (6): RC19–RC21. doi: 10.1007/BF03351037
 20. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech. Ageing. Dev.*, 2019; 178: 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004
 21. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2012; 165 (3): 622–632. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x
 22. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., Takahashi N., Banerjee R., Pajvani U.B., Sinha M.K., Gingerich R.L., Scherer P.E., Ahima R.S. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*, 2004; 53 (7): 1671–1679. doi: 10.2337/diabetes.53.7.1671
 23. Banu S., Jabir N.R., Manjunath C.N., Shakil S., Kamal M.A. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2011; 10 (8): 921–927. doi: 10.2174/187152711799219271
 24. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376 (3): 254–266. doi: 10.1056/NEJMra1514009
 25. Ullrich S.S., Otto B., Hutchison A.T., Luscombe-Marsh N.D., Horowitz M., Feinle-Bisset C. Comparative effects of intraduodenal protein and lipid on ghrelin, peptide YY, and leptin release in healthy men. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2015; 308 (4): R300–R304. doi: 10.1152/ajpregu.00504.2014
 26. Chan J.L., Stoyneva V., Kelesidis T., Raciti P., Mantzoros C.S. Peptide YY levels are decreased by fasting and elevated following caloric intake but are not regulated by leptin. *Diabetologia*, 2006; 49: 169–173. doi: 10.1007/s00125-005-0041-2
 27. Rizvi I.A., Robinson K., McFadden D.W., Riggs D.R., Jackson B.J., Vona-Davis L. Peptide YY reverses TNF-alpha induced transcription factor binding of interferon regulatory factor-1 and p53 in pancreatic acinar cells. *J. Surg. Res.*, 2006; 136 (1): 25–30. doi: 10.1016/j.jss.2006.05.028

Сведения об авторах:

Алена Дмитриевна Афанасьева, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Лилия Валерьевна Щербакова, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник с в.о. зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru

Виктория Сергеевна Шрамко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Alena D. Afanaseva, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Lilia V. Shcherbakova, senior researcher at the laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekstanova@yandex.ru

Victoria S. Shramko, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of IIPM – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 22.05.2025

После доработки 23.07.2025

Принята к печати 17.08.2025

Received 22.05.2025

Revision received 23.07.2025

Accepted 17.08.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-237-247

Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности**А.Н. Спиридонов, Д.Е. Иваношук, Е.В. Каштанова, Е.В. Шахтшнейдер**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Рост распространенности гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и связанных с ней заболеваний среди молодежи является серьезной проблемой для многих стран. Цель исследования – идентифицировать редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), у мужчин и женщин 25–44 лет. **Методы.** Включенная в исследование популяционная выборка была распределена по децилям на основе концентрации ХС ЛПНП. В исследование включили 146 человек с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л, входящих в первый дециль и 158 человек с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л, входящих в последний дециль. Выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование. **Результаты.** В выборке молодых людей у 0,07 % обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л, у 0,13 % обследованных находился в пределах 6,5–8,4 ммоль/л, у 2,25 % – в пределах 5,0–6,4 ммоль/л. В нашем исследовании обследованные с уровнем ХС ЛПНП, соответствующим первому и последнему децилю, различались по спектру вариантов в генах липидного обмена. Функционально значимые варианты, связанные с развитием гиперхолестеринемии ЛПНП, выявлены у молодых людей с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л в кодирующих областях генов *LDLR* и *APOB*, а также в генах *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA*. **Заключение.** Идентифицированы редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, у мужчин и женщин в молодом возрасте.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности, молодой возраст, технология таргетного секвенирования, редкие варианты в генах липидного обмена, семейная гиперхолестеринемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания FWNR-2024-0002.

Автор для переписки. Шахтшнейдер Е.В., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Спиридонов А.Н., Иваношук Д.Е., Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В. Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 237–247. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-237-247

Analysis of lipid metabolism gene variants in individuals aged 25–44 years with contrasting LDL cholesterol levels**A.N. Spiridonov, D.E. Ivanoshchuk, E.V. Kashtanova, E.V. Shakhtshneider**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The increasing prevalence of low-density lipoprotein (LDL) hypercholesterolemia and its associated diseases among young people is a major public health concern in many countries. The aim of this study was to identify rare functionally significant variants in coding regions and adjacent splice sites of genes associated with elevated LDL cholesterol (LDL-C) levels in men and women aged 25–44 years. **Methods.** A population-based sample was stratified by deciles according to LDL-C concentration. The study included 146 individuals with LDL-C <2.1 mmol/L (first decile) and 158 individuals with LDL-C \geq 4.2 mmol/L (tenth decile). Targeted high-throughput sequencing was performed. **Results.** In the sample of young adults, 0.07 % had LDL-C levels >8.5 mmol/L, 0.13 % had levels ranging from 6.5 to 8.4 mmol/L, and 2.25 % had levels between 5.0 and 6.4 mmol/L. Participants in the first and tenth LDL-C deciles differed in the spectrum of variants in lipid metabolism genes. Functionally significant variants associated with LDL hypercholesterolemia were identified in individuals with LDL-C \geq 4.2 mmol/L in the coding regions of the LDLR and APOB genes, as well as in ABCA1, LCAT, LIPA, LIPC, and LPA. **Conclusions.** Rare functionally significant variants in coding regions and adjacent splice sites of genes associated with elevated LDL-C levels were identified in young men and women.

Keywords: low-density lipoprotein hypercholesterolemia, young age, targeted sequencing technology, rare variants in lipid metabolism genes, familial hypercholesterolemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the main topic of state assignment No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Shakhtshneider E.V., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Citation. Spiridonov A.N., Ivanoshchuk D.E., Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V. Analysis of lipid metabolism gene variants in individuals aged 25–44 years with contrasting ldl cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 237–247. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-237-247

Введение

Максимальная доля в структуре смертности от неинфекционных заболеваний представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Из них наиболее распространены атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; в 2019 г., по пандемии COVID-19, на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания приходилось около 30 % всех смертей, причем более одной из 20 смертей приходилось на лиц моложе 50 лет [2]. Изучение причин развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте является актуальной задачей, так как рост распространенности дислипидемии и связанных с ней заболеваний среди молодежи является серьезной проблемой для многих стран [2–5]. Распространение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени обусловлено основными модифицируемыми факторами риска: высоким индексом массы тела (ИМТ), высоким артериальным давлением, гиперхолестеринемией и неправильным питанием [2, 6, 7].

Отсутствие клинических проявлений ССЗ в возрасте 25–44 лет может быть объяснено ограниченным по времени воздействием высо-

ких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), в то время как в сосудах активно развиваются патологические процессы [8]. У молодых взрослых 25–44 лет при молекулярно-генетическом исследовании могут быть выявлены как редкие, так и распространенные варианты изменения структуры ДНК, лежащие в основе гиперхолестеринемии, в том числе гиперхолестеринемии ЛПНП [9]. Несмотря на то что пациентам со значительными отклонениями от референсных значений ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) или холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) может проводиться молекулярно-генетическое тестирование, менее половины пациентов по результатам тестирования получают влияние на лечение или исходы заболевания [10, 11]. Молекулярно-генетическое тестирование проводится для анализа генов, кодирующих липопротеины и их рецепторы, внутриклеточные и внеклеточные липидпереносящие белки и ферменты [12–17].

Одной из частых причин развития ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых взрослых является недиагностированная и нелеченая семейная гиперхолестеринемия (СГХС) [18]. СГХС — заболевание, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие ско-

рость удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и значительно повышающие концентрации холестерина крови [19]. Семейная гиперхолестеринемия является наиболее распространенным генетическим нарушением липидного обмена [20]. Проводимые в последние годы исследования показали, что частота встречаемости СГХС может составлять 20–25 % при раннем начале ИБС до 35 лет [21]. Клинические проявления СГХС могут варьировать от выраженного повышения ХС ЛПНП с кожными проявлениями и отягощенным семейным анамнезом до только умеренного повышения ХС ЛПНП при наличии патогенного варианта в одном из трех основных генов СГХС – *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [22]. Распространенность гиперхолестеринемии, в том числе гиперхолестеринемии ЛПНП, увеличивается с возрастом [1, 23], в то время как молодые люди в возрасте 25–44 лет изучаются реже. В молодом возрасте гиперхолестеринемия ЛПНП может быть связана с клинически значимыми вариантами генов, которые вызывают нарушения липидного обмена.

Цель исследования – идентифицировать редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, у мужчин и женщин 25–44 лет.

В исследование были включены как широко изучаемые в различных популяциях гены, ассоциированные с развитием моногенных и полигенных форм гиперхолестеринемии ЛПНП (*ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CE1P*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LPA*, *LPL*, *PCSK9*, *SREBF1*, *STAP1*), так и гены, которые ассоциированы с фенотипическими особенностями проявления гиперхолестеринемии ЛПНП (*ANGPTL3*, *CYP7A1*, *HMGCR*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LMNA*, *MTTP*, *NPC1L1*, *PLIN1*, *PNPLA5*, *POLD1*, *PPARA*, *PPARG*, *SAR1B*, *SMAD1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SMAD5*, *SMAD6*, *SMAD7*, *SMAD9*) и гены ряда адипокинов (*ADIPOQ*, *APLN*, *APLNR*, *GCG*, *GHRL*, *GIP*, *GLPIR*, *INS*, *LEP*, *NAMPT*, *RETN*), которые могут модифицировать уровень ХС ЛПНП [9, 12–17].

Методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2017 гг. в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. В рамках одномоментного популяционного скрининга было обследовано 1512 человек. Все пациенты подписали информированное согласие на об-

следование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6 от 25.06.2013).

Включенная в исследование популяционная выборка была распределена по децилям на основе концентрации ХС ЛПНП. В исследование включили 146 человек с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л, входящих в первый дециль, и 158 человек с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л, входящих в последний дециль.

В программу клинического обследования входили: сбор демографических и социальных данных, опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов, диетологический опрос, 3-кратное измерение артериального давления (АД), антропометрия (измерение роста, массы тела), индекс массы тела (ИМТ), функциональные обследования, включая запись электрокардиографии (ЭКГ).

Забор крови для исследований проводился утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы энзиматическим методом с использованием набора реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС ЛПНП проводили по формуле Фридвальда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови натощак (ГПН) осуществлялся по формуле (EASD, 2005 г.):

ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполнено с использованием метода фенол-хлороформной экстракции [18].

Выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование кодирующих областей и прилегающих сайтов сплайсинга генов, ассоциированных с изменением уровня холестерина ЛПНП, адипокинов и хемокинов. Таргетная панель была разработана с помощью онлайн-инструмента (AmpliSeq, Illumina) и включала кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга (по 100 п.н.), а также 1000 п.н. 3' и 5'UTR областей генов липидного обмена (*ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CE1P*, *CYP7A1*, *HMGCR*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LMNA*, *LPA*, *LPL*, *MTTP*, *NPC1L1*, *PCSK9*, *PLIN1*, *PNPLA5*, *POLD1*, *PPARA*, *PPARG*, *SAR1B*, *SREBF1*, *STAP1*), а также генов ряда адипокинов (*ADI-*

POQ, APLN, APLNR, GCG, GHRL, GIP, GLPIR, INS, LEP, NAMPT, RETN).

Таргетное секвенирование проведено с использованием NimbleGen SeqCap Target Enrichment (Roche) на платформе Illumina Nextseq 500 (Illumina, Calif., USA). Анализ данных секвенирования включает картирование данных на геном человека версии GRCh38. Интерпретация данных, полученных методом секвенирования, проведена в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [19].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows. Нормальность распределения количественных характеристик оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные характеристики с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1. В группе с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л уровни холестерина, ТГ и глюкозы были выше, чем в группе с уровнем ХС ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л.

В выборке 25–44 лет у одного из обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л и у двух обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 6,5 до 8,4 ммоль/л. Согласно критериям Голландской сети липидных клиник [20], уровень ХС ЛПНП больше 8,5 ммоль/л соответствует определенной семейной гиперхолестеринемии (> 8 баллов), а уровень 6,5–8,4 ммоль/л – вероятной семейной гиперхолестеринемии (6–8 баллов). У 34 (2,25 %) обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 5,0 до 6,4 ммоль/л, что соответствует возможной семейной гиперхолестеринемии (3–5 баллов).

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л были проанализи-

Таблица 1

Основные характеристики исследуемых групп

Table 1

Baseline characteristics of the study groups

Показатель / Parameter	Популяционная выборка 25–44 лет	Первый дециль, ХС ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л	Последний дециль, ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л	p (первый дециль vs последний дециль)
Количество обследованных / Number of subjects, n	1512	146	158	–
Мужчины/ женщины / Males / females, %	44,4/55,6	56/90	87/71	–
Возраст, лет / Age, years	36,15 \pm 6,04	35,2 \pm 5,8	37,9 \pm 5,7	0,062
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	5,02 \pm 0,99	3,6 \pm 0,5	6,7 \pm 0,8	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,33 \pm 0,32	1,4 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,15 \pm 0,88	1,8 \pm 0,3	4,7 \pm 0,6	0,0001
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,18 \pm 0,85	0,9 \pm 0,4	1,6 \pm 1,2	0,001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,72 \pm 0,87	5,4 \pm 0,7	5,9 \pm 1,5	0,02
ИМТ, кг/м ² / Body-mass index, kg/m ²	26,05 \pm 5,5	24,5 \pm 5,6	27,3 \pm 5,3	0,001

Примечание. Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Note. TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides.

Патогенные варианты в генах липидного обмена в группе с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л

Table 2

Pathogenic variants in genes of lipid metabolism in the group with LDL cholesterol level ≥ 4.2 mmol/L

Номер позиции / Position number in the reference sequence	Ген / Gene	Нуклеотидная замена / Nucleotide substitution	Аминокислотная замена / Amino acid replacement	Частота редкого аллеля, GnomAD / Minor allele frequency, GnomeAD
rs121908026	<i>LDLR</i>	NM_001195799 Exon 3 с.С407Т	p.S136L	T = 0,000027
rs12714097	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 18 с.С2630Т	p.P877L	T = 0,0006
rs762035088	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 26 с.С10673А	p.R3558H	A = 0,000013
rs898106597	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 15 с.Т2114G	p.F705C	G = 0,000005
	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 26 с.А6200G:	p.H2067R	

зированы варианты в генах липидного обмена, ассоциированных с развитием аутосомно-доминантной (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) и аутосомно-рецессивной (*LDLRAP1*) СГХС (табл. 2).

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий вариант rs121908026 в гене *LDLR* в гетерозиготной форме. В гене *APOB* в группе с гиперхолестеринемией ЛПНП выявлены четыре редких варианта в гетерозиготной форме: rs12714097, rs762035088, rs898106597 и новый вариант p.H2067R (NM_000384, с.А6200G).

На следующем этапе в группе с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л были проанализированы варианты в генах липидного обмена, ассоциированных с различными фенотипами гиперхолестеринемии (табл. 3).

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA*.

Редкий патогенный вариант rs199560940 в 3-м экзоне гена *LCAT* определен у пациента с гиперхолестеринемией ЛПНП.

У молодых людей 25–44 лет с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л выполнен анализ вариантов в генах, ассоциированных с уровнем биомолекул адипокинового профиля. Определены два редких варианта в гене *ADIPOQ* (p.G102R и p.G42A).

В экзоне 4 гена *GIP* выявлен редкий доброкачественный вариант с.А299С (p.E100A; NM_004123).

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л были проанализированы варианты в генах липидного обмена и адипокинов, включенных в целевую панель. Был определен редкий миссенс-вариант с.Т2522С (p.L841P; NM_001101648) в 9-м экзоне гена *NPC1L1* и вариант rs11591147 гена *PCSK9*. Оба варианта в данных генах представлены у обследованных лиц в гетерозиготной форме.

Обсуждение

У одного обследованного из группы с высокими значениями холестерина ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий вариант rs121908026 в гене *LDLR* в гетерозиготной форме. Частота редкого аллеля Т по данным базы GnomAD – 0.000027 [21]. Вариант rs121908026 ранее был описан у пациентов с диагнозом СГХС в Польше, Латвии, Японии [22–24]. У пациента носителя rs121908026 уровень ОХС составил 7,34 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП – 5,55 ммоль/л. Данные изменения липидного профиля характерны для пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

В гене *APOB* в группе с гиперхолестеринемией ЛПНП выявлены четыре редких варианта в гетерозиготной форме: rs12714097, rs762035088,

Варианты в генах *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA* в группе с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л

Table 3

Pathogenic variants in *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA* genes in the group with LDL cholesterol level ≥ 4.2 mmol/L

Номер позиции / Position number in the reference sequence	Ген / Gene	Нуклеотидная замена / Nucleotide substitution	Аминокислотная замена / Amino acid replacement	Частота редкого аллеля, GnomAD / Minor allele frequency, GnomeAD
rs116928232	<i>LIPA</i>	NM_000235.4 Exon 8 c.G894A	p.Q298Q (exon loss)	A = 0,00077
	<i>ABCA1</i>	NM_005502 Exon 17 c.T2518C:	p.W840R	
	<i>LIPC</i>	NM_000236 Exon 5 c.737_738insCG	p.G247Afs*12	
rs199560940	<i>LCAT</i>	NM_000229 Exon 3 G382A	p.G128S	T = 0,000047
	<i>LPA</i>	NM_005577 Exon 22 c.C3554A	p.T1185K	

rs898106597 и новый вариант p.H2067R (NM_000384, c.A6200G). Варианты rs762035088 и p.H2067R (NM_000384, c.A6200G) расположены в экзоне 26. Экзон 26 кодирует сайт связывания аполипопротеина В с рецептором ЛПНП и определяет взаимодействие аргинина в положении 3500 с триптофаном в положении 4369, расположенном вблизи карбоксильного конца белка [25]. Патогенные варианты в этом экзоне могут приводить к развитию семейной гиперхолестеринемии [26].

Редкий вариант rs762035088 в 26-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 5,97 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,31 ммоль/л. Частота редкого аллеля А по данным базы GnomAD составила 0,000013 [21].

По данным литературы показано, что только несколько вариантов в области экзона 26 гена *APOB* приводят к развитию аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии: p.Arg3507Trp, p.Arg3527Gln и p.Trp4396Tyr [27, 28].

Редкий вариант rs12714097 в 18-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 6,74 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,46 ммоль/л. Частота редкого аллеля Т по данным базы GnomAD составила 0,0006 [21]. Впервые данный вариант был описан у пациентов с фенотипом СГХС в 2013 г. [29].

Редкий вариант rs898106597 в 15-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 6,23 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,26 ммоль/л.

Частота редкого аллеля G по данным базы GnomAD составила 0,000005 [21].

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП определен редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA*. Ген *LIPA* кодирует фермент лизосомальную кислотную липазу, изменения в *LIPA* приводят к дефициту фермента, вызывая изменения липидного метаболизма, повышение уровня холестерина и накопление триглицеридов. В нашем исследовании редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA* определен у пациента с уровнем ОХС 6,12 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,22 ммоль/л. Частота редкого аллеля А по данным базы GnomAD составила 0,00077 [21]. Синонимичный вариант rs116928232, расположенный в экзоне 8, является патогенным, так как приводит к потере экзона, влияя на активность лизосомальной кислотной липазы [30–32].

Редкий патогенный вариант rs199560940 в 3-м экзоне гена *LCAT* определен у пациента с уровнем ОХС 7,39 ммоль/л и ХС ЛПНП – 5,44 ммоль/л. Частота редкого аллеля по данным базы GnomAD составила 0,000047 [21]. Ген *LCAT* кодирует внеклеточный фермент этерификации холестерина – лецитин-холестеринацилтрансферазу. Процесс этерификации необходим для транспорта холестерина [33–35].

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП < 2,1 ммоль/л были проана-

лизированы варианты в генах липидного обмена, включенных в целевую панель.

Был определен редкий миссенс-вариант с.Т2522С (р.Л841Р; NM_001101648) в 9-м экзоне гена *NPC1L1* у пациента с уровнем ОХС 4,21 ммоль/л и ХС ЛПНП – 2,07 ммоль/л. Ген *NPC1L1* имеет решающее значение для всасывания холестерина через плазматическую мембрану энтероцитов кишечника. Белок, кодируемый этим геном, расположен на апикальной поверхности энтероцитов и мембране гепатоцитов человека, он транспортирует не только холестерин, но и растительные стеролы. Нарушение функции гена приводит к множественным нарушениям транспорта липидов [36, 37]. Ген *NPC1L1* является прямой молекулярной мишенью эзетимиба, препарата, который ингибирует всасывание холестерина. Внеклеточная петля С белка *NPC1L1* важна для связывания с эзетимибом [38].

Вариант rs11591147 гена *PCSK9* был обнаружен в гетерозиготной форме у одного пациента в группе с уровнем холестерина ЛПНП < 2,1 ммоль/л и не был обнаружен в группе с уровнем холестерина ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л. Носители аллеля Т имеют более низкий риск развития ишемической болезни сердца и более низкие уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [39–41].

Обследованные лица с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л отличаются от группы обследованных лиц молодого возраста 25–44 лет с гиперхолестеринемией ЛПНП по спектру вариантов в генах липидного обмена.

У молодых людей 25–44 лет с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л выполнен анализ вариантов в генах, ассоциированных с уровнем биомолекул адипокинового профиля. Определены два редких варианта в гене *ADIPOQ*. Ген *ADIPOQ* кодирует адипонектин, который имеет сходство с коллагенами X и VIII и фактором компонента С1q. Ген экспрессируется преимущественно в жировой ткани, и кодируемый белок циркулирует в плазме крови в виде различных изоформ. Адипонектин участвует в регуляции многих метаболических и гормональных процессов, включая углеводный и липидный обмен, и оказывает противовоспалительное действие. Адипонектин взаимодействует с двумя типами рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2 [42]. Уровень адипонектина обратно пропорционален как общей массе тела, так и массе висцерального жира [43].

В экзоне 4 гена *GIP* выявлен доброкачественный вариант с.А299С (р.Е100А; NM_004123). У носителя данного варианта был определен уровень ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л и избыточная масса тела. Ген *GIP* кодирует гормон инкретин,

который регулирует секрецию инсулина и обеспечивает гомеостаз глюкозы в крови [44–45].

У обследованных лиц молодого возраста 25–44 лет с гиперхолестеринемией ЛПНП определены редкие патогенные и редкие, ранее не описанные в литературе и базах данных, варианты в генах, ассоциированных с развитием семейной гиперхолестеринемии, и других генах, ассоциированных с нарушением метаболизма холестерина.

Согласно нашему исследованию, более чем у 2 % молодых людей в возрасте 25–44 лет уровень холестерина ЛПНП указывает на наличие семейной гиперхолестеринемии. В выборке молодых людей у 0,07 % обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л, у 0,13 % обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 6,5 до 8,4 ммоль/л, у 2,25 % обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 5,0 до 6,4 ммоль/л. У молодых людей могут отсутствовать клинические симптомы семейной гиперхолестеринемии или ишемической болезни сердца. Анализ полигенных показателей риска сердечно-сосудистых заболеваний может улучшить текущую профилактику и лечение. Наиболее эффективным методом является выявление и лечение людей с повышенным риском развития ССЗ в раннем возрасте, до появления клинических факторов риска [46].

Молекулярно-генетические методы являются наиболее перспективными и доступными для диагностики функционально значимых нарушений структуры генов липидного обмена. В некоторых случаях, когда невозможно использовать клинические критерии СГХС, наличие семейной гиперхолестеринемии у пациента может быть подтверждено чрезвычайно высоким уровнем ХС ЛПНП, и пациент может быть направлен на молекулярно-генетическое тестирование. Использование дифференциации по уровню холестерина ЛПНП применимо также для ретроспективных исследований, поскольку этот показатель часто определяется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Обследованные с уровнем ХС ЛПНП, соответствующим первому и последнему децилю, различались по спектру вариантов в генах. Функционально значимые варианты в генах, связанные с развитием гиперхолестеринемии ЛПНП, были выявлены у молодых людей с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л. Большинство вариантов в изученных генах в группе высокого уровня холестерина ЛПНП связаны с известными патогенными вариантами в генах аполипопротеина, *LDLR* и его лигандах [47–53].

Ген рецептора ЛПНП расположен на 19-й хромосоме (19p13). Размер гена составляет

45000 п.н., ген состоит из 18 экзонов. Рецептор липопротеинов низкой плотности принадлежит к семейству структурно гомологичных рецепторов клеточной поверхности, которые расположены в эндоплазматической сети и функционируют как эндоцитарные и сигнальные рецепторы в различных клеточных процессах [54]. Варианты в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у большинства пациентов приводят к изменению функции белка из-за формирования нарушений в конфигурации рецептора.

Спектр вариантов в гене *LDLR* характеризуется выраженной гетерогенностью. Исследования по определению диапазона вариантов в гене *LDLR* в разных регионах продолжаются, и регулярно выявляются новые функционально значимые варианты этого гена.

Аполипопротеин В является лигандом рецептора ЛПНП и опосредует связывание и транспорт триглицеридов и сложных эфиров холестерина [55]. В результате мутаций в области гена *APOB*, кодирующей сайт связывания с рецептором ЛПНП, могут развиваться семейные формы гиперхолестеринемии, аналогичные тем, которые развиваются из-за мутаций в гене *LDLR* [55]. Редкие варианты с неизвестной патогенностью в кодирующих и некодирующих областях генов требуют дальнейшего изучения. Предыдущие исследования продемонстрировали роль некодирующих вариантов в генах в нарушении липидного обмена [50].

Ограничения исследования: рассматривалась популяционная выборка только в возрасте 25–44 лет.

Молодой возраст наиболее перспективный для проведения профилактических мероприятий с целью предотвращения ССЗ и их осложнений. Результаты исследования молекулярно-генетических вариантов наследственной предрасположенности к ССЗ позволяют сделать первичную профилактику индивидуальной, целенаправленной и патогенетически обоснованной.

Заключение

У мужчин и женщин молодого возраста с гиперхолестеринемией ЛПНП идентифицированы редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях генов рецептора ЛПНП и аполипопротеина В, а также в генах липидного обмена *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA*. Выявление патогенных вариантов в генах липидного обмена до развития клинических проявлений ССЗ позволяет проводить раннюю профилактику атеросклеротических изменений и предотвращать осложнения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, разви-

вающихся в следствие длительного воздействия гиперхолестеринемии ЛПНП на стенки сосудов.

Список литературы / References

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
3. Banderali G., Capra M.E., Biasucci G., Stracquadaino R., Viggiano C., Pederiva C. Detecting familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital. J. Pediatr.*, 2022; 48 (1): 115. doi: 10.1186/s13052-022-01257-y
4. Stone N.J., Smith S.C. Jr, Orringer C.E., Rigotti N.A., Navar A.M., Khan S.S., Jones D.W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M.J., Grundy S.M. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2022; 79 (8): 819–836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016
5. Cohen H., Stefanutti C.; The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current approach to the diagnosis and treatment of heterozygote and homozygous FH children and adolescents. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021; 23 (6): 30. doi: 10.1007/s11883-021-00926-3
6. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views*, 2017; 18 (3): 109–114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
7. Bauersachs R., Zeymer U., Brière J.B. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovasc. Ther.*, 2019; 2019: 8295054. doi: 10.1155/2019/8295054
8. Korneva V., Kuznetsova T., Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.*, 2022; 12 (1): 71. doi: 10.3390/jpm12010071
9. van der Laan S.W., Harshfield E.L., Hemerich D. From lipid locus to drug target through human genomics. *Cardiovasc. Res.*, 2018; 114 (9): 1258–1270. doi: 10.1093/cvr/cvy120
10. Mgliara G., Baccolini V., Rosso A., d'Andrea E. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Front. Public Health.*, 2017; 5: 252. doi: 10.3389/fpubh.2017.00252
11. Brown E.E., Sturm A.C., Cuchel M. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *Atherosclerosis*, 2020; 14 (4): 398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011

12. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta*, 2016; 454: 143–185. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.033
13. García-Giustiniani D., Stein R. Genetics of dyslipidemia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2016; 106 (5): 434–438. doi: 10.5935/abc.20160074
14. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes*, 2021; 12 (1): 66–83. doi: 10.3390/genes12010066
15. Liu D.J., Peloso G.M., Yu H. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat. Genet.*, 2017; 49 (12): 1758–1766. doi: 10.1038/ng.3977
16. Peloso G.M., Auer P.L., Bis J.C. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 whites and blacks. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014; 94 (2): 223–232. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.009
17. Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskaya T. Familial hypercholesterolemia in Russia: Three decades of genetic studies. *Front. Genet.*, 2020; 11: 550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
18. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protocols*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
19. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 2015; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
20. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia – report of a second WHO consultation. Geneva: WHO; 1999. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>
21. GnomAD: Genome Aggregation Database. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org>
22. Rutkowska L., Sałacińska K., Salachna D. Identification of new genetic determinants in pediatric patients with familial hypercholesterolemia using a custom NGS panel. *Genes (Basel)*, 2022; 13 (6): 999. doi: 10.3390/genes13060999
23. Latkovskis G., Rescenko-Krums R., Nesterovics G. Genetic characteristics of Latvian patients with familial hypercholesterolemia: the first analysis from genome-wide sequencing. *J. Clin. Med.*, 2023; 12 (15): 5160. doi: 10.3390/jcm12155160
24. Tada H., Nohara A., Usui S. Validation of the 2022 clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia in Japan. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2024; 31 (5): 550–558. doi: 10.5551/jat.64549
25. Abifadel M., Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J. Int. Med.*, 2023; 293 (2): 144–165. doi: 10.1111/joim.13577
26. Burnett J.R., Hooper A.J., Hegele R.A. APOB-related familial hypobetalipoproteinemia. Seattle (WA): Seattle: University of Washington, 2021. 16 p.
27. Alves A.C., Etxebarria A., Soutar A.K., Martin C., Bourbon M. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23 (7): 1817–1828. doi: 10.1093/hmg/ddt573
28. Rabès J.P., Varret M., Devillers M. R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20 (10): e76–e82. doi: 10.1161/01.atv.20.10.e76
29. Vandrovцова J., Thomas E.R., Atanur S.S. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet. Med.*, 2013; 15 (12): 948–957. doi: 10.1038/gim.2013.55
30. Arnaboldi L., Ossoli A., Giorgio E. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters. *Atherosclerosis*, 2020; 297: 8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026
31. Mayanskiy N., Brzhozovskaya E., Pushkov A. A kinetic assay of total lipase activity for detecting lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) and the molecular characterization of 18 LAL-D patients from Russia. *JIMD Reports*, 2019; 48 (1): 75–82. doi: 10.1002/jimd2.12050
32. Lipiński P., Ługowska A., Zakharova E.Y. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: clinical presentation in 19 Polish patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2018; 67 (4): 452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
33. Dron J.S., Wang J., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Robinson J.F., Ban M.R., Cao H., Hegele R.A. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Med. Genomics*, 2020; 13 (1): 23. doi: 10.1186/s12920-020-0669-2
34. Geller A.S., Polisecki E.Y., Diffenderfer M.R., Asztalos B.F., Karathanasis S.K., Hegele R.A., Schaefer E.J. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *J. Lipid Res.*, 2018; 59 (12): 2421–2435. doi: 10.1194/jlr.M088203
35. Cohen J.C., Kiss R.S., Pertsemlidis A., Marcel Y.L., McPherson R., Hobbs H.H. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*, 2004; 305 (5685): 869–872. doi: 10.1126/science.1099870
36. Michaeli D.T., Michaeli J.C., Albers S., Boch T., Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2023; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5
37. Liao J., Yang L., Zhou L., Zhao H., Qi X., Cui Y., Ouyang D. The NPC1L1 gene exerts a notable impact on the reduction of low-density lipoprotein cholesterol in response to hyzetimibe: a factorial-designed clinical trial. *Front. Pharmacol.*, 2022; 13: 755469. doi: 10.3389/fphar.2022.755469
38. Weinglass A.B., Kohler M., Schulte U., Liu J., Nketiah E.O., Thomas A., Schmalhofer W., Williams B., Bildl W., McMasters D.R., Dai K., Beers L., McCann M.E., Kaczorowski G.J., Garcia M.L. Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105 (32): 11140–11145. doi: 10.1073/pnas.0800936105
39. Shyamala N., Gundapaneni K.K., Galimudi R.K., Tupurani M.A., Padala C., Puranam K., Kupsal K.,

- Kummari R., Gantala S.R., Nallamala K.R., Sahu S.K., Hanumanth S.R. PCSK9 genetic (rs11591147) and epigenetic (DNA methylation) modifications associated with PCSK9 expression and serum proteins in CAD patients. *J. Gene Med.*, 2021; 23 (8): e3346. doi: 10.1002/jgm.3346
40. Lacaze P., Riaz M., Sebra R., Hooper A.J., Pang J., Tiller J., Polekhina G., Tonkin A., Reid C., Zoungas S., Murray A.M., Nicholls S., Watts G., Schadt E., McNeil J.J. Protective lipid-lowering variants in healthy older individuals without coronary heart disease. *Open Heart*, 2021; 8 (2): e001710. doi: 10.1136/openhrt-2021-001710
41. Grimaudo S., Bartesaghi S., Rametta R., Marra F., Mancina R.M., Pihlajamäki J., Kakol-Palm D., Andréasson A.C., Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Lori G., Männistö V., Pellegrini G., Bohlooly M., Pennisi G., Pipitone R.M., Spagnuolo R., Craxi A., Lindén D., Valenti L. PCSK9 rs11591147 R46L loss-of-function variant protects against liver damage in individuals with NAFLD. *Liver Int.*, 2021; 41 (2): 321–332. doi: 10.1111/liv.14711
42. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N.M., Bragazzi N.L. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 2021; 13(4): 1180. doi: 10.3390/nu13041180
43. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (6): 1321. doi: 10.3390/ijms18061321
44. Heimbürger S.M.N., Hoe B., Nielsen C.N., Bergman N.C., Skov-Jepesen K., Hartmann B., Holst J.J., Dela F., Overgaard J., Størling J., Vilsbøll T., Dejgaard T.F., Havelund J.F., Gorshkov V., Kjeldsen F., Færgeman N.J., Madsen M.R., Christensen M.B., Knop F.K. GIP affects hepatic fat and brown adipose tissue thermogenesis but not white adipose tissue transcriptome in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022; 107 (12): 3261–3274. doi: 10.1210/clinem/dgac542
45. Lindquist P., Gasbjerg L.S., Mokrosinski J., Holst J.J., Hauser A.S., Rosenkilde M.M. The location of missense variants in the human GIP gene is indicative for natural selection. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13: 891586. doi: 10.3389/fendo.2022.891586
46. Fahed A.C., Natarajan P. Clinical applications of polygenic risk score for coronary artery disease through the life course. *Atherosclerosis*, 2023; 386: 117356. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117356
47. Safarova M.S., Klee E.W., Baudhuin L.M., Winkler E.M., Kluge M.L., Bielinski S.J., Olson J.E., Kullo I.J. Variability in assigning pathogenicity to incidental findings: insights from LDLR sequence linked to the electronic health record in 1013 individuals. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2017; 25 (4): 410–415. doi: 10.1038/ejhg.2016.193
48. Wang J., Dron J.S., Ban M.R., Robinson J.F., McIntyre A.D., Alazzam M., Zhao P.J., Dilliot A.A., Cao H., Huff M.W. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (12): 2439–2445. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308027
49. Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
50. Daneshpour M.S., Hedayati M., Sedaghati-Khayat B., Guity K., Zarkesh M., Akbarzadeh M., Javanrooh N., Zadeh-Vakili A., Azizi F. Genetic identification for non-communicable disease: findings from 20 years of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int. J. Endocrinol. Metab.*, 2018; 16 (4): e84744. doi: 10.5812/ijem.84744
51. Melendez Q.M., Krishnaji S.T., Wooten C.J., Lopez D. Hypercholesterolemia: the role of PCSK9. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2017; 625–626: 39–53. doi: 10.1016/j.abb.2017.06.001
52. Kheirkhah A., Schachtl-Riess J.F., Lamina C., di Maio S., Koller A., Schönherr S., Coassin S., Forer L., Sekula P., Gieger C. Meta-GWAS on PCSK9 concentrations reveals associations of novel loci outside the PCSK9 locus in white populations. *Atherosclerosis*, 2023; 386: 117384. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117384
53. Gai M.T., Adi D., Chen X.C., Liu F., Xie X., Yang Y.N., Gao X.M., Ma X., Fu Z.Y., Ma Y.T., Chen B.D. Polymorphisms of rs2483205 and rs562556 in the PCSK9 gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 11450. doi: 10.1038/s41598-021-90975-0
54. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
55. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiology*, 2019; 4 (12): 1287–1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780

Сведения об авторах:

Александр Николаевич Спиридонов, аспирант по специальности «Кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4892-0861

Динара Евгеньевна Иваношук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderv@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Aleksandr N. Spiridonov, graduate student "Cardiology", ORCID: 0000-00034892-0861

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Elena V. Shakhtshneider, doctor of medical sciences, leading researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of internal disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderv@bionet.nsc.ru

Статья поступила 19.06.2025

После доработки 26.07.2025

Принята к печати 20.08.2025

Received 19.06.2025

Revision received 26.07.2025

Accepted 20.08.2025



doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-248-271

Алгоритм выбора тактики коронарного шунтирования пациентов разного пола на основании результатов исследования CROWN-SAGA

С.Х. Лилотхиа¹, Р.Н. Комаров²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Цель. Оптимизация тактики хирургической реваскуляризации миокарда для пациентов разного пола, основываясь на проведенном сравнительном анализе современных методик коронарной хирургии CROWN-SAGA. **Материал и методы.** Одноцентровое исследование CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects) (NCT06749171) представляло сравнительный анализ влияния предоперационного профиля и различных хирургических методик коронарного шунтирования (КШ) на непосредственные и отдаленные исходы у женщин и мужчин. Первичной конечной точкой был комбинированный исход MACCE (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), включающий смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку и повторную реваскуляризацию миокарда в отдаленном послеоперационном периоде. Вторичной конечной точкой была смерть от всех причин в отдаленном периоде. **Результаты.** Из включенных 400 пациентов (200 женщин и 200 мужчин) в исследовании CROWN-SAGA женщины были старше мужчин и отличались менее благоприятным предоперационным профилем. Ближайшие исходы у женщин и мужчин относительно смерти и MACCE были схожи. В отдаленном периоде частота MACCE составила 21,2 % среди женщин и 16,2 % среди мужчин (отношение рисков (HR) = 1,15 [95 % доверительный интервал (ДИ): 0,72; 1,82], $p = 0,557$), частота летального исхода составила 11,1 % среди женщин и 10,2 % среди мужчин (HR = 0,94 [95 % ДИ: 0,51; 1,72], $p = 0,83$), женщины характеризовались большим риском развития ИМ (HR = 6,66 [95 % ДИ: 0,83; 53,28], $p = 0,038$), реваскуляризации миокарда (HR = 4,11 [95 % ДИ: 1,18; 14,32], $p = 0,016$) и инсульта (HR = 1,24 [95 % ДИ: 0,59; 2,6], $p = 0,567$). В мужской когорте ONCAB в сравнении с OPCAB показан статистически значимо меньший риск отдаленной смерти (HR = 0,28 [95 % ДИ: 0,09; 0,91], $p = 0,03$). В женской когорте был более высокий риск возникновения окклюзии шунтов. При сравнении страт операций риски отдаленных MACCE (HR = 1,54 [95 % ДИ: 0,95; 2,49], $p = 0,08$), смерти (HR = 2,17 [95 % ДИ: 1,14; 4,14], $p = 0,016$) и возникновения окклюзии шунтов оказались выше в страте All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB) в сравнении с ONCAB. Для женщин предиктором отдаленных MACCE и летального исхода оказалось использование композитных графтов, для мужчин — фракция выброса ≤ 40 %, возраст > 70 лет и КШ на работающем сердце. С учетом полученных данных и выявленных предикторов подход к КШ для обоих полов предполагает полную реваскуляризацию миокарда с увеличением количества дистальных анастомозов, применение артериальных графтов, формирование секвенциальных графтов, минимизация использования венозных кондуитов, для женщин — лимитирование формирования композитных шунтов, для мужчин — следование анаортальной стратегии и формирование композитных графтов. **Заключение.** В основе разработанного алгоритма хирургической тактики лежит дифференцированный гендерно-половой подход и комплексный анализ широкого спектра техник КШ, направленный на улучшение исходов пациентов после коронарной реваскуляризации, в частности уменьшения бремени неблагоприятных исходов КШ среди женщин. Общим рекомендуемым подходом для женщин и мужчин являются полная аутоартериальная реваскуляризация миокарда и секвенциальные анастомозы; для женщин — методики доступов, снижающие риск стерильных и раневых осложнений и лимитирование композитных графтов;

для мужчин предлагается использование композитных графтов и анаортальной методики.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, реваскуляризация миокарда, кардиохирургия, женщины, пол, гендер.

Конфликт интересов. Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Лилотхиа С.Х., e-mail: sophialilothia@gmail.com

Для цитирования. Лилотхиа С.Х., Комаров Р.Н. Алгоритм выбора тактики коронарного шунтирования пациентов разного пола на основании результатов исследования CROWN-SAGA. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 248–271. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-248-271

Coronary artery bypass surgery management algorithm in women and men based on the findings of CROWN-SAGA study

S.Kh. Liliothia¹, R.N. Komarov²

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov
35, Marshala Zhukova st., Perm, 614013, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8, str. 2, Trubetskaya st., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Aim. Optimization of surgical coronary revascularization tactics for women and men, based on a comparative analysis of modern coronary surgery techniques from the CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects) study. **Material and methods.** Single-center CROWN-SAGA study (NCT06749171) presented a comparative analysis of the impact of preoperative profile and range of surgical techniques in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery on short- and long-term outcomes in women and men. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality, myocardial infarction (MI), stroke or transient ischemic attack (TIA) and repeat revascularization (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) during the long-term follow-up. The secondary endpoint was all-cause mortality during the long-term follow-up. **Results.** Among the included sample of 400 patients (200 women and 200 men) in the CROWN-SAGA study, women were older than men and had less favorable preoperative profile. Short-term in-hospital outcomes in terms of mortality and MACCE were comparable between women and men. Over long-term follow-up, the incidence of MACCE was 21.2 % in women and 16.2 % in men (hazard ratio (HR) = 1.15 [95 % confidence interval (CI) 0.72; 1.82], $p = 0.557$) and the incidence of death was 11.1 % in women and 10.2 % in men (HR = 0.94 [95 % CI 0.51; 1.72], $p = 0.83$), women had higher risks of MI (HR = 6.66 [95 % CI 0.83; 53.28], $p = 0.038$), repeat revascularization (HR = 4.11 [95 % CI 1.18; 14.32], $p = 0.016$) and stroke (HR = 1.24 [95 % CI 0.59; 2.6], $p = 0.567$). ONCAB compared to OPCAB within the men cohort had a significantly lower risk of death (HR = 0.28 [95 % CI 0.09; 0.91], $p = 0.03$). Women had an increased risk of graft occlusion. All Off-pumps strata (OPCAB, NTA, MICSCAB) compared with ONCAB showed higher risk of adverse long-term outcomes among all patients in regard to MACCE (HR = 1.54 [95 % CI 0.95; 2.49], $p = 0.08$), death (HR = 2.17 [95 % CI 1.14; 4.14], $p = 0.016$) and graft occlusion. Predictor of long-term MACCE and death for women was use of composite grafts, while for men — ejection fraction (EF) ≤ 40 %, age > 70 years, and off-pump CABG. Considering the obtained data and identified predictors, CABG approach for both sexes implies complete coronary revascularization with an increased number of distal anastomoses, the use of arterial grafts, use of sequential grafts, limiting use of venous conduits, for women limiting use of composite grafting, while for men an adherence to an aortic technique and the use of composite grafting. **Conclusions.** The developed algorithm for surgical management is based on a sex and gender approach and a comprehensive analysis of a wide range of CABG techniques aimed at improving patient outcomes after coronary revascularization, particularly reducing the burden of adverse CABG outcomes among women. Recommended approach for both women and men involves complete arterial revascularization and sequential anastomoses; for women we advise surgical techniques that reduce the risk of sternal and wound complications, along with limiting the use of composite grafts; for men the use of composite grafts is permissible and the no-touch-aorta (NTA) technique is advised.

Keywords: coronary artery bypass grafting, myocardial revascularization, cardiac surgery, women, sex, gender.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Lilothia S.H., e-mail: sophialilothia@gmail.com

Citation: Lilothia S.Kh., Komarov R.N. Coronary artery bypass surgery management algorithm in women and men based on the findings of CROWN-SAGA study. *Atherosclerоз*, 2025; 21 (3): 248–271. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-248-271

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛА — лучевая артерия, МАШ — мультиартериальное шунтирование, ФВ — фракция выброса, ТАР — тотальная артериальная реваскуляризация, All Off-pumps — любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), HR — hazard ratio (отношение рисков), MACCE — major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий), MICSCAB — minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting (множественное мини-инвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце), NTA — no-touch-aorta (техника, исключающая манипуляции с аортой), ONCAB — on-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование с искусственным кровообращением), OPCAB off-pump coronary artery bypass grafting (коронарное шунтирование на работающем сердце), PSM — propensity score matching (псевдорандомизация), RR — относительный риск.

Введение

Коронарное шунтирование (КШ), будучи наиболее часто выполняемой кардиохирургической операцией, существенно эволюционировало и представляет собой сочетание технических вариаций, различных кондуитов, методик и подходов [1, 2]. При этом, согласно результатам многочисленных исследований, сохраняется неравенство в исходах КШ среди женщин и мужчин: большая частота послеоперационных осложнений в женской популяции, дисфункций шунтов, более высокая госпитальная и отдаленная женская летальность [3–13]. Эти различия объясняются рядом анатомических и биологических особенностей женщин, запоздалой диагностикой, предвзятостью при направлении к специалисту, отягощенным предоперационным профилем, коморбидностью, более частым экстренным оперативным вмешательством, меньшим диаметром и худшим качеством коронарных артерий и кондуитов, недостаточным использованием артериальных графтов, меньшим количеством дистальных анастомозов и особенностями хирургической техники при реваскуляризации миокарда у разных полов [4–6, 12, 14–21].

Целью исследования CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects) являлось проведение сравнительного анализа влияния предоперационного профиля и различных хирургических методик КШ на непосредственные и отдаленные исходы у женщин и мужчин [22]. На основании полученных результатов была систематизирована тактика выбора методики хирургической реваскуляризации миокарда с разработкой алгоритма для каждого пола.

Материал и методы

Методология, дизайн, материалы и основные результаты исследования CROWN-SAGA (NCT06749171) ранее опубликованы [22]. Настоящая публикация является продолжением и итогом исследования CROWN-SAGA — ретроспективно-проспективного одноцентрового исследования, включавшего 400 пациентов, которым было выполнено КШ в период с января 2016 г. по июль 2023 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова (г. Пермь). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 25.09.2024). В исследование включались пациенты с многоуровневым поражением коронарного русла, которым необходимо КШ в возрасте ≥ 18 лет, проживающие в Пермском крае; не включались однососудистые КШ, решунтирования, наличие сочетанной патологии ишемической болезни сердца (ИБС) и брахиоцефальных артерий и/или клапанного аппарата и/или нарушений ритма сердца, требующие хирургического лечения. Из общей когорты 7945 прооперированных больных для исследования отбирались по вышеописанным критериям с дальнейшим применением метода генерации случайных чисел для набора 200 женщин и 200 мужчин (рис. 1). Включенные в исследование пациенты были разделены на две основные группы по половой принадлежности, а также на страты методик оперативного вмешательства: операции ONCAB — КШ с искусственным кровообращением (ИК) стернотомным доступом, операции All Off-pumps — любой вид КШ на работающем сердце, включая OPCAB — КШ на работающем сердце с

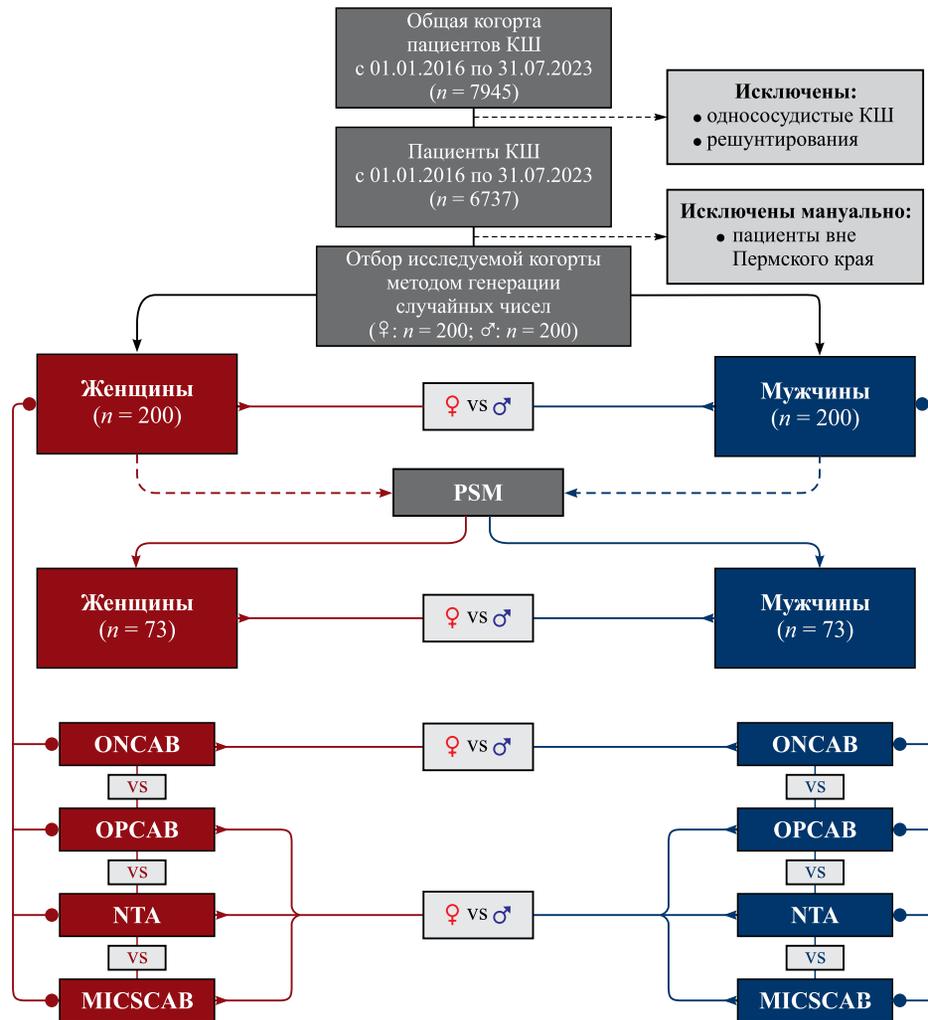


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

КШ – коронарное шунтирование / CABG, MICSCAB – множественное мини-инвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting, NTA – техника, исключающая манипуляции с аортой / no-touch-aorta, ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting, PSM – псевдорандомизация / propensity score matching.

использованием бокового аортального зажима или устройства для проксимального анастомоза Heartstring sternотомным доступом, NTA – КШ без манипуляций на аорте sternотомным доступом, MICSCAB – множественное миниинвазивное КШ на работающем сердце торакотомным доступом. Выбор методики проведения КШ зависел от предпочтений оперирующего хирурга, анатомо-клинической картины поражения коронарного русла, выраженности атероматоза восходящей аорты и качества кондуитов.

Первичной конечной точкой был комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ), включающий смерть от всех причин,

любой инфаркт миокарда (ИМ), любой инсульт или транзиторную ишемическую атаку и повторную реваскуляризацию миокарда (КШ или чрескожное вмешательство) в отдаленном послеоперационном периоде. Вторичной конечной точкой явилась смерть от всех причин в отдаленном периоде. Каждый компонент комбинированного исхода МАССЕ также оценивался отдельно, анализировались факторы риска предоперационного профиля, предикторы и влияние хирургических методик на исходы операций в целом и отдельно для каждого пола. После систематизации вышеперечисленного был разработан алгоритм выбора методики КШ для каждого пола.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных; среднего (\pm стандартное отклонение) ($M \pm SD$) и медианы (1-й и 3-й квартили) ($Me (Q1-Q3)$) — для количественных переменных с симметричным распределением; медианы (1-й и 3-й квартили) ($Me (Q1-Q3)$) — для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие количественных переменных нормальному распределению проводилось с использованием теста Шапиро — Уилка, кроме того, производилась оценка коэффициента асимметрии (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $> 1,96$). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей использовался t-тест Уэлча и тест Манна — Уитни в зависимости от формы распределения. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера. В качестве меры силы различий между группами в отношении бинарных исходов оценивался относительный риск (RR) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Для анализа выживаемости использовался метод Каплана — Мейера и лог-ранговый тест для сравнения групп. Оценка отношений рисков (HR) с соответствующими 95 % ДИ проводилась с использованием однофакторных регрессионных моделей Кокса. Различия между группами и ассоциацию считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для обеспечения сопоставимости групп использовалась процедура псевдорандомизации 1:1 с использованием метода ближайшего соседа для определения оптимальной пары наблюдений, в качестве порогового значения propensity score (PS) использовалось 0,2.

Результаты

Подробное описание предоперационного профиля пациентов, интраоперационных данных, ранних и отдаленных послеоперационных исходов, а также предикторов MACCE и смерти представлено ранее в рамках CROWN-SAGA [22]

Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Женщины, включенные в исследование, характеризовались менее благоприятным предоперационным профилем в сравнении с мужчинами. Пациенты страты All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB) в сравнении с ONCAB также были

значительно более высокого риска и коморбидности. Характеристика вмешательств представлена в табл. 2. Операции у женщин характеризовались большей экстренностью, меньшим использованием артериальных графтов и более частым применением венозных.

Ближайшие послеоперационные исходы представлены в табл. 3. У обоих полов была схожа частота смерти (2,5 % vs 3,5 %) и MACCE (1 % vs 1,5 %) в стационаре. Страта All Off-pumps в сравнении со стратой ONCAB отличалась для обоих полов несколько большим числом случаев смерти (4 % vs 1 %) и MACCE (9 % vs 3 %) в стационаре, ИМ и острого повреждения почек, при этом меньшей для обоих полов частотой гемотрансфузий; для женщин на 81 % большей частотой острого повреждения почек ($p = 0,002$); для мужчин в 3,5 раза большей частотой впервые выявленного пароксизма фибрилляции предсердий ($p = 0,013$) и в 3 раза большей частотой развития стерильных осложнений ($p = 0,074$).

Коронарошунтография была проведена среди 20,3 % пациентов исследуемой когорты в разные временные периоды и при разных обстоятельствах (табл. 4). Женщины характеризовались более высоким риском возникновения любой окклюзии (HR = 1,25 [95 % ДИ: 0,5; 3,13], $p = 0,653$) и более высокой частотой окклюзий большой подкожной вены (БПВ) (RR = 4,57 [95 % ДИ: 1,09; 19], $p = 0,019$). После All Off-pumps риск возникновения любой окклюзии был значительно выше среди обоих полов в сравнении с ONCAB (HR = 5,08 [95 % ДИ: 1,55; 16,7], $p = 0,007$ для женщин; HR = 5,2 [95 % ДИ: 0,99; 27,28], $p = 0,051$ для мужчин).

Отдаленные послеоперационные исходы представлены в табл. 5. Медианная длительность наблюдения в когорте составила 50 (30; 72) мес.: 54,5 (33; 75,8) мес. среди женщин и 46 (22; 71) мес. среди мужчин. По всем конечным точкам и их составляющим отдаленные исходы среди женщин были хуже в сравнении с мужчинами как в исследуемой когорте (рис. 2), так и после PSM. После All Off-pumps риски всех отдаленных неблагоприятных исходов были выше по сравнению с ONCAB у обоих полов (табл. 6, см. рис. 2) со статистической значимостью у мужчин в отношении смерти (HR = 2,61 [95 % ДИ: 1,02; 6,67], $p = 0,045$) и сердечно-сосудистой смерти (HR = 6,86 [95 % ДИ: 1,44; 32,59], $p = 0,016$).

У женщин риск MACCE был ниже при OPCAB в сравнении с ONCAB (HR = 0,69), ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 0,77), выше при OPCAB в сравнении с NTA (HR = 1,11). Риск смерти был ниже при ONCAB в сравнении с OPCAB

Таблица 1

Характеристика пациентов на предоперационном этапе в зависимости от пола и типа операции

Table 1

Preoperative patient characteristics by sex and type of surgery

Характеристика / Characteristics	Все пациенты / All patients n = 400	Женщины / Females n = 200	Мужчины / Males n = 200	p	ONCAB n = 200		All Off-pumps (ONCAB, NTA, MICS/CAB) n = 200		ONCAB vs All Off-pumps Женщины / Females p	ONCAB vs All Off-pumps Мужчины / Males p		
					Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100	Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100				
											p	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Возраст (лет) / Age (years)	64,1 (±7,5) 65 (60; 69)	65,7 (±7) 66 (61; 70)	62,5 (±7,7) 63 (58; 68)	<0,001	65 (61; 69)	61,5 (57,8; 66)	<0,001	67 (62; 72)	66 (58,8; 69)	0,074	0,028	<0,001
Женат, замужем / Married	197/204 (96,6 %)	47/54 (87 %)	150/150 (100 %)	<0,001	25/26 (96,2 %)	80/80 (100 %)	0,245	22/28 (78,6 %)	70/70 (100 %)	<0,001	0,102	–
Безработный, пен-сионер / Unemployed or pensioner	317/395 (80,3 %)	173/197 (87,8 %)	144/198 (72,7 %)	<0,001	94/99 (94,9 %)	69/100 (69 %)	<0,001	79/98 (80,6 %)	75/98 (76,5 %)	0,602	0,002	0,266
ИМТ (кг/м ²) / BMI (kg/m ²)	29,2 (±4,9) 28,7 (25,7; 32,1)	30,3 (±5,1) 30,1 (26,7; 33,3)	28 (±4,4) 28 (25,3; 30,5)	<0,001	30,5 (27,1; 33,3)	28 (25,3; 30,7)	0,002	29,9 (26,6; 33)	27,9 (24,9; 29,3)	<0,001	0,341	0,217
ППТ (м ²) / BSA (m ²)	1,8 (±0,2) 1,8 (1,7; 1,9)	1,7 (±0,2) 1,7 (1,6; 1,9)	1,9 (±0,2) 1,8 (1,8; 2)	<0,001	1,7 (1,6; 1,9)	1,9 (1,8; 2)	<0,001	1,7 (1,6; 1,8)	1,9 (1,8; 2)	<0,001	0,334	0,034
АГ / Hypertension	384 (96 %)	196 (98 %)	188 (94 %)	0,041	97/100 (97 %)	95/100 (95 %)	0,721	99/100 (99 %)	93/100 (93 %)	0,065	0,621	0,767
ИМ в анамнезе / History of MI	221 (55,3 %)	102 (51 %)	119 (59,5 %)	0,087	46/100 (46 %)	57/100 (57 %)	0,157	56/100 (56 %)	62/100 (62 %)	0,472	0,203	0,565
Инсульт в анамнезе / History of Stroke	57 (14,3 %)	31 (15,5 %)	26 (13 %)	0,474	12/100 (12 %)	8/100 (8 %)	0,480	19/100 (19 %)	18/100 (18 %)	>0,999	0,241	0,057
СД / Diabetes	107 (26,8 %)	75 (37,5 %)	32 (16 %)	<0,001	41/100 (41 %)	17/100 (17 %)	<0,001	34/100 (34 %)	15/100 (15 %)	0,003	0,381	0,847
ЗПА / PAD	41 (10,3 %)	13 (6,5 %)	28 (14 %)	0,013	6/100 (6 %)	11/100 (11 %)	0,311	7/100 (7 %)	17/100 (17 %)	0,048	>0,999	0,308

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ХБП / CKD	98 (24,5 %)	56 (28 %)	42 (21 %)	0,104	26/100 (26 %)	17/100 (17 %)	0,168	30/100 (30 %)	25/100 (25 %)	0,527	0,637	0,224
ХОБЛ / COPD	36 (9 %)	8 (4 %)	28 (14 %)	<0,001	4/100 (4 %)	18/100 (18 %)	0,003	4/100 (4 %)	10/100 (10 %)	0,164	>0,999	0,153
Курение в анамнезе / Smoking history	117 (29,3 %)	15 (7,5 %)	102 (51 %)	<0,001	6/100 (6 %)	51/100 (51 %)	<0,001	9/100 (9 %)	51/100 (51 %)	<0,001	0,593	>0,999
Активное курение / Current smoking	79 (19,8 %)	8 (4 %)	71 (35,5 %)	<0,001	3/100 (3 %)	34/100 (34 %)	<0,001	5/100 (5 %)	37/100 (37 %)	<0,001	0,721	0,768
Стенокардия / Angina				0,325			0,117			0,281	0,012	0,046
нет / none	5 (1,3 %)	1 (0,5 %)	4 (2 %)		–	1/100 (1 %)		1/100 (1 %)	3/100 (3 %)			
I ФК / Class I	4 (1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)		1/100 (1 %)	1/100 (1 %)		1/100 (1 %)	1/100 (1 %)			
II ФК / Class II	142 (35,5 %)	64 (32 %)	78 (39 %)		23/100 (23 %)	35/100 (35 %)		41/100 (41 %)	43/100 (43 %)			
III ФК / Class III	220 (55 %)	116 (58 %)	104 (52 %)		67/100 (67 %)	53/100 (53 %)		49/100 (49 %)	51/100 (51 %)			
IV ФК / Class IV	29 (7,3 %)	17 (8,5 %)	12 (6 %)		9/100 (9 %)	10/100 (10 %)		8/100 (8 %)	2/100 (2 %)			
NYHA				0,205			0,422			0,364	–	0,776
I ФК / Class I	2 (0,5 %)	0 (0 %)	2 (1 %)		–	2/100 (2 %)		–	–	–		
II ФК / Class II	326 (81,5 %)	160 (80 %)	166 (83 %)		81/100 (81 %)	82/100 (82 %)		79/100 (79 %)	84/100 (84 %)			
III ФК / Class III	71 (17,8 %)	40 (20 %)	31 (15,5 %)		19/100 (19 %)	15/100 (15 %)		21/100 (21 %)	16/100 (16 %)			
IV ФК / Class IV	1 (0,3 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)		–	1/100 (1 %)		–	–			
Гемодинамически значимое поражение БЦА / Hemodynamically significant BSA lesion	91 (22,8 %)	40 (20 %)	51 (25,5 %)	0,19	14/100 (14 %)	22/100 (22 %)	0,197	26/100 (26 %)	29/100 (29 %)	0,752	0,051	0,330
Euroscore II (%)	1,2 (0,9; 1,9)	1,5 (0,9; 2,2)	1 (0,8; 1,5)	<0,001	1,3 (0,9; 2,2)	1 (0,8; 1,3)	<0,001	1,6 (0,9; 2,2)	1,1 (0,8; 1,7)	<0,001	0,169	0,128

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ФВ (%) / EF (%)	55 (50; 59)	57 (52; 60)	54 (47; 57)	<0,001	57 (53; 61)	55 (49,8; 58)	0,003	56 (51; 60)	52 (44; 56)	< 0,001	0,161	0,012
Количество пораженных и стентированных КА / Number of diseased and stented CA	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	>0,999	5 (4; 6)	5 (4; 6)	0,628	5 (4; 6)	5 (4; 5)	0,605	0,797	0,496
Количество гемодинамически значимо пораженных КА / Number of hemodynamically significant CA lesions	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,251	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,391	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,468	0,939	0,957
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/L)	134 (124; 143)	128 (122; 136)	140 (132; 149)	<0,001	128 (122; 135,2)	141,5 (128,8; 150,2)	<0,001	128 (122; 137,2)	140 (133; 146)	<0,001	0,608	0,539
Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine (μmol/L)	91 (76; 104)	82 (70,2; 95)	95 (85; 109)	<0,001	84 (72; 96)	97 (87; 111,2)	<0,001	79 (69; 90,2)	94 (84; 107,4)	<0,001	0,046	0,198
СКФ (мл/мин) / GFR (mL/min)	69 (57; 81)	63,5 (54; 78)	71 (60,8; 86)	<0,001	60,5 (53,8; 74,2)	70,5 (59; 85)	<0,001	67 (56; 78)	72 (61; 86)	0,013	0,114	0,465
Холестерин (ммоль/л) / Cholesterol (mmol/L)	4,7 (3,7; 5,8)	4,8 (3,9; 6,1)	4,4 (3,7; 5,3)	0,031	4,8 (3,9; 6)	4,5 (3,7; 5,5)	0,189	4,8 (3,8; 6,1)	4,3 (3,7; 5,3)	0,087	0,878	0,516
Холестерин ЛНП (ммоль/л) / LDL Cholesterol (mmol/L)	2,7 (2; 3,6)	2,8 (2; 3,7)	2,7 (2,1; 3,5)	0,711	3 (2; 3,7)	2,7 (2,3; 3,5)	0,972	2,8 (2; 3,7)	2,6 (1,9; 3,5)	0,670	0,703	0,361
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/L)	5,8 (5,1; 6,9)	6 (5,3; 7,2)	5,5 (5; 6,6)	<0,001	6 (5,2; 7)	5,5 (5; 6,7)	0,065	6 (5,5; 7,5)	5,5 (5,1; 6,4)	0,001	0,504	0,912

Примечание / Note. АГ – артериальная гипертензия; АР – артериальная регургитация; ББИМ – безболезненная ишемия миокарда; БЩА – брахиоцефальные артерии; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛППТ – площадь поверхности тела; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце / ORCAB, NTA, MICSCAB, BSA – brachiocephalic arteries; BMI – body mass index; BSA – body surface area; CA – coronary arteries; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate LDL – low-density lipoprotein; MI – myocardial infarction; MICSCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting; NTA – техника, исключающая манипуляции с артерией / no-touch-aorta; NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов; ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting; ORCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting; PAD – peripheral artery disease.

Таблица 2

Интраоперационные характеристики в зависимости от пола и типа операции

Table 2

Intraoperative characteristics by sex and type of surgery

Характеристика / Characteristics	Все пациенты / All patients n = 400	Женщины / Females n = 200	Мужчины / Males n = 200	p	ONCAB n = 200		p	All Off-rumps (ORCAB, NTA, MISCAB) n = 200		ONCAB vs All Off-rumps Женщины / Females	ONCAB vs All Off-rumps Мужчины / Males	
					Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100		Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Экстренная операция / Emergency surgery	19 (4,8 %)	14 (7 %)	5 (2,5 %)	0,034	11 (11 %)	4 (4 %)	0,06	3 (3 %)	1 (1 %)	0,621	0,049	0,369
ЛВГА / LIMA	376 (94 %)	182 (91 %)	194 (97 %)	0,012	93 (93 %)	95 (95 %)	0,552	89 (89 %)	99 (99 %)	0,003	0,459	0,212
ПВГА / RIMA	57 (14,3 %)	10 (5 %)	47 (23,5 %)	<0,001	2 (2 %)	4 (4 %)	0,683	8 (8 %)	43 (43 %)	<0,001	0,101	<0,001
ЛВГА+ПВГА / LIMA+RIMA	55 (13,8 %)	9 (4,5 %)	46 (23 %)	<0,001	1 (1 %)	4 (4 %)	0,369	8 (8 %)	42 (42 %)	<0,001	0,035	<0,001
ЛА / RA	31 (7,8 %)	12 (6 %)	19 (9,5 %)	0,191	8 (8 %)	14 (14 %)	0,175	4 (4 %)	5 (5 %)	>0,999	0,373	0,051
БПВ / GSV	345 (86,3 %)	183 (91,5 %)	162 (81 %)	0,002	91 (91 %)	86 (86 %)	0,268	92 (92 %)	76 (76 %)	0,002	>0,999	0,104
МАШ / MAG	77 (19,3 %)	18 (9 %)	59 (29,5 %)	<0,001	9 (9 %)	13 (13 %)	0,366	9 (9 %)	46 (46 %)	<0,001	>0,999	<0,001
ТАР / TAR	54 (13,5 %)	17 (8,5 %)	37 (18,5 %)	0,003	9 (9 %)	13 (13 %)	0,366	8 (8 %)	24 (24 %)	0,002	>0,999	0,068
Секвенциальное шунтирование / Sequential grafting	105 (26,3 %)	55 (27,5 %)	50 (25 %)	0,57	29 (29 %)	26 (26 %)	0,635	26 (26 %)	24 (24 %)	0,744	0,752	0,870
Композитное шунтирование / Composite grafting	64 (16 %)	10 (5 %)	54 (27 %)	<0,001	1 (1 %)	3 (3 %)	0,621	9 (9 %)	51 (51 %)	<0,001	0,018	<0,001
Устройство для проксимального анастомоза / Proximal anastomotic device	16 (4 %)	7 (3,5 %)	9 (4,5 %)	0,61	0 (0 %)	0 (0 %)		7 (7 %)	9 (9 %)	0,602	>0,999	0,003

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Количество дистальных анастомозов / Number of distal anastomoses	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,46	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,333	3 (2; 3)	2 (2; 3)	0,031	0,544	<0,001
Длительность операции (мин) / Surgery duration (min)	160 (140; 185)	160 (140; 185)	160 (140; 195)	0,126	150 (135; 175)	150 (130; 175)	0,425	165 (145; 191)	185 (155; 225)	0,002	0,011	<0,001

Примечание / Note. БПВ – большая подкожная вена; ЛА – лучевая артерия; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; МАШ – мультиартериальное шунтирование; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ТАР – тотальная артериальная реваскуляризация; All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце / OPCAB, NTA, MICSCAB, GSV – great saphenous vein; LIMA – left internal mammary artery; MAG – multiarterial grafting; MICSCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting; NTA – техника, исключающая манипуляции с аортой / no-touch-aorta; ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting; OPCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting; RIMA – right internal mammary artery; RA – radial artery; TAR – total arterial revascularization.

Таблица 3

Характеристика раннего послеоперационного периода в зависимости от пола и типа операции (ONCAB / All Off-pumps)

Table 3

Early postoperative outcomes by sex and type of surgery (ONCAB / All Off-pumps)

Характеристика / Characteristics	Когорта в целом / The entire cohort				После PSM / After PSM				ONCAB n = 200				All Off-pumps (OPCAB, NTA, MICSCAB) n = 200				ONCAB vs All Off-pumps Мужчины / Males	ONCAB vs All Off-pumps Женщины / Females	ONCAB vs All Off-pumps Мужчины / Males
	Все пациенты / All patients	Женщины / Females	Мужчины / Males	p	Женщины / Females	Мужчины / Males	p	Женщины / Females	Мужчины / Males	Женщины / Females	Мужчины / Males	Женщины / Females	Мужчины / Males	Женщины / Females	Мужчины / Males	Женщины / Females	Мужчины / Males		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16				
Длительность ИВЛ (мин) / Duration of MV (min)	10 (9; 12)	10 (9; 12)	10 (8; 12)	0,002	10 (9; 12)	10 (8; 12)	0,106	10 (9; 13)	10 (8; 12)	0,002	10 (9; 12)	10 (8; 12)	0,184	0,662	0,209				
ИМ / MI	9 (2,3 %)	3 (1,5 %)	6 (3 %)	0,503	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	>0,999	0 (0 %)	1 (1 %)	>0,999	3 (3 %)	5 (5 %)	0,721	0,246	0,212				
Инсульт / Stroke	4 (1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	>0,999	0 (0 %)	1 (1,4 %)	>0,999	1 (1 %)	1 (1 %)	>0,999	1 (1 %)	1 (1 %)	>0,999	>0,999	>0,999				

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Проведение гемотрансфузии / Blood transfusion	136 (34 %)	84 (42 %)	52 (26 %)	0,001	29 (39,7 %)	22 (30,1 %)	0,298	54 (54 %)	30 (30 %)	< 0,001	30 (30 %)	22 (22 %)	0,259	< 0,001	0,259
Острое повреждение почек / Acute kidney injury	133 (33,3 %)	73 (36,5 %)	60 (30 %)	0,168	28 (38,4 %)	19 (26 %)	0,111	26 (26 %)	27 (27 %)	0,873	47 (47 %)	33 (33 %)	0,043	0,002	0,355
Впервые выявленный пароксизм ФП / New-onset AFib	34 (8,5 %)	16 (8 %)	18 (9 %)	0,72	7 (9,6 %)	7 (9,6 %)	>0,999	8 (8 %)	4 (4 %)	0,234	8 (8 %)	14 (14 %)	0,175	>0,999	0,013
Нестабильность грудины или СРИ / Sternal instability or SWI	32 (8 %)	20 (10 %)	12 (6 %)	0,14	9 (12,3 %)	4 (5,5 %)	0,146	11 (11 %)	3 (3 %)	0,027	9 (9 %)	9 (9 %)	>0,999	0,637	0,074
Раневые осложнения в местах забора кондуитов / Wound complications at conduit harvest sites	11 (2,8 %)	10 (5 %)	1 (0,5 %)	0,006	6 (8,2 %)	0 (0 %)	0,028	5 (5 %)	1 (1 %)	0,212	5 (5 %)	0 (0 %)	0,059	>0,999	>0,999
МАССЕ	12 (3 %)	5 (2,5 %)	7 (3,5 %)	0,558	2 (2,7 %)	3 (4,1 %)	>0,999	2 (2 %)	1 (1 %)	>0,999	3 (3 %)	6 (6 %)	0,498	>0,999	0,118
Смерть в стационаре / In-hospital death	5 (1,3 %)	2 (1 %)	3 (1,5 %)	>0,999	1 (1,4 %)	0 (0 %)	>0,999	0 (0 %)	1 (1 %)	>0,999	2 (2 %)	2 (2 %)	>0,999	0,497	>0,999

Примечание / Note. ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ИМ – инфаркт миокарда; СРИ – стерильная раневая инфекция; AFib – atrial fibrillation, All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце / ORCAB, NTA, MISCAB, MACCE – комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; MISCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting; MI – myocardial infarction; MV – mechanical ventilation; NTA – техника, исключающая манипуляции с аортой / no-touch-aorta; ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting; ORCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting; SWI – sternal wound infection.

Таблица 4

Table 4

Результаты коронарошунтографии в исследуемо когорте в зависимости от пола и типа операции (ONCAB / All Off-pumps)

Graft patency results after coronary angiography in the entire cohort by sex and type of surgery (ONCAB / All Off-pumps)

Характеристика / Characteristics	Когорта в целом / The entire cohort			ONCAB n = 200		All Off-pumps (OPCAB, NTA, MISCAB) n = 200		ONCAB vs All Off-pumps Мужчины / Males
	Все пациенты / All patients	Женщины / Females	Мужчины / Males	p	Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100	p	p
КШГ / Graft angiography	81 (20,3 %)	46 (23 %)	35 (17,5 %)	0,213	27/100 (27 %)	18/100 (18 %)	0,175	0,239
Любая окклюзия / Any occlusion	20/81 (24,7 %)	13/46 (28,3 %)	7/35 (20 %)	0,445	4/27 (14,8 %)	2/18 (11,1 %)	>0,999	0,022
Окклюзия ЛВГА / LIMA occlusion	7/81 (8,6 %)	3/46 (6,5 %)	4/35 (11,4 %)	0,458	1/27 (3,7 %)	2/18 (11,1 %)	0,555	0,561
Окклюзия ПВГА / RIMA occlusion	2/81 (2,5 %)	1/46 (2,2 %)	1/35 (2,9 %)	>0,999	0/27 (0 %)	0/18 (0 %)	–	0,413
Окклюзия ЛА / RA occlusion	0/81 (0 %)	0/46 (0 %)	0/35 (0 %)	–	0/27 (0 %)	0/18 (0 %)	–	–
Окклюзия БПВ / GSV occlusion	14/81 (17,3 %)	12/46 (26,1 %)	2/35 (5,7 %)	0,019	4/27 (14,8 %)	0/18 (0 %)	0,138	0,049

Примечание / Note БПВ – большая подкожная вена; КШГ – коронарошунтография; ЛА – лучевая артерия; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце / OPCAB, NTA, MISCAB, GSV – great saphenous vein; LIMA – left internal mammary artery; MISCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting; NTA – техника, исключающая манипуляции с аортой / no-touch-aorta; ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting; OPCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting; PSM – псевдорандомизация / propensity score matching; RIMA – right internal mammary artery; RA – radial artery.

Неблагоприятные события в отдаленном периоде в исследуемой когорте и после псевдорандомизации

Long-term adverse events in the entire cohort before and after propensity score matching

Исход / Outcome	Когорта в целом / The entire cohort			После PSM / After PSM		
	Женщины / Females	Мужчины / Males	Риск [95 % ДИ], <i>p</i> / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], <i>p</i>	Женщины / Females	Мужчины / Males	Риск [95 % ДИ], <i>p</i> / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], <i>p</i>
МАССЕ, <i>n</i> (%)	42/198 (21,2)	32/197 (16,2)	HR=1,15 [95 % ДИ: 0,72; 1,82], <i>p</i> = 0,557	17/72 (23,6)	16/73 (21,9)	HR=1 [95 % ДИ: 0,51; 1,99], <i>p</i> = 0,989
Инфаркт миокарда / MI, <i>n</i> (%)	8/198 (4)	1/197 (0,5)	HR=6,66 [95 % ДИ: 0,83; 53,28], <i>p</i> = 0,038	5/72 (6,9)	—	<i>p</i> = 0,032
Инсульт / Stroke, <i>n</i> (%)	18/198 (9,1)	12/197 (6,1)	HR=1,24 [95 % ДИ: 0,59; 2,6], <i>p</i> = 0,567	6/72 (8,3)	4/73 (5,5)	HR=1,18 [95 % ДИ: 0,32; 4,39], <i>p</i> = 0,807
Реваскуляризация / Revascularization, <i>n</i> (%)	14/198 (7,1)	3/197 (1,5)	HR=4,11 [95 % ДИ: 1,18; 14,32], <i>p</i> = 0,016	6/72 (8,3)	3/73 (4,1)	HR=1,92 [95 % ДИ: 0,48; 7,69], <i>p</i> = 0,347
Смерть / Death, <i>n</i> (%)	22/198 (11,1)	20/197 (10,2)	HR=0,94 [95 % ДИ: 0,51; 1,72], <i>p</i> = 0,83	10/72 (13,9)	10/73 (13,7)	HR=0,93 [95 % ДИ: 0,39; 2,24], <i>p</i> = 0,872
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death, <i>n</i> (%)	13/198 (6,6)	9/196 (4,6)	HR=1,2 [95 % ДИ: 0,51; 2,8], <i>p</i> = 0,679	8/72 (11,1)	3/73 (4,1)	HR=2,46 [95 % ДИ: 0,65; 9,29], <i>p</i> = 0,168

Примечание / Note. МАССЕ – комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MI – myocardial infarction, PSM – псевдорандомизация / propensity score matching.

(HR = 0,65), ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 0,3), ниже при OPCAB в сравнении с NTA (HR = 0,47) (табл. 7, рис. 3).

У мужчин риск МАССЕ был ниже при ONCAB в сравнении с OPCAB (HR = 0,52), выше при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 1,39), ниже при ONCAB в сравнении с MICSCAB (HR = 0,68), выше при OPCAB в сравнении с NTA (HR = 2,64), выше при OPCAB в сравнении с MICSCAB (HR = 1,31), ниже при NTA в сравнении с MICSCAB (HR = 0,51). После ONCAB отмечалось статистически значимое уменьшение риска смерти и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с OPCAB (HR = 0,28 и HR = 0,13 соответственно). Риск смерти был ниже при ONCAB в сравнении с NTA (HR = 0,85), ниже при ONCAB в сравнении с MICSCAB (HR = 0,54), выше при OPCAB в сравнении с

NTA (HR = 3,03), выше при OPCAB в сравнении с MICSCAB (HR = 1,95), ниже при NTA в сравнении с MICSCAB (HR = 0,66) (см. табл. 7, рис. 3).

Предиктором МАССЕ в отдаленном периоде для женщин явилось использование комбинированных графтов (HR = 2,79 [95 % ДИ: 0,99; 7,87], *p* = 0,052), для мужчин — ФВ ≤ 40 % (HR = 2,49 [95 % ДИ: 1,02; 6,05], *p* = 0,044). Предиктором смерти для женщин явилось использование комбинированных графтов (HR = 5,03 [95 % ДИ: 1,47; 17,16], *p* = 0,010), для мужчин — возраст > 70 лет (HR = 2,86 [95 % ДИ: 0,94; 8,69], *p* = 0,064), ФВ ≤ 40 % (HR = 3,76 [95 % ДИ: 1,36; 10,36], *p* = 0,011) и КШ на работающем сердце (HR = 2,61 [95 % ДИ: 1,02; 6,67], *p* = 0,045).

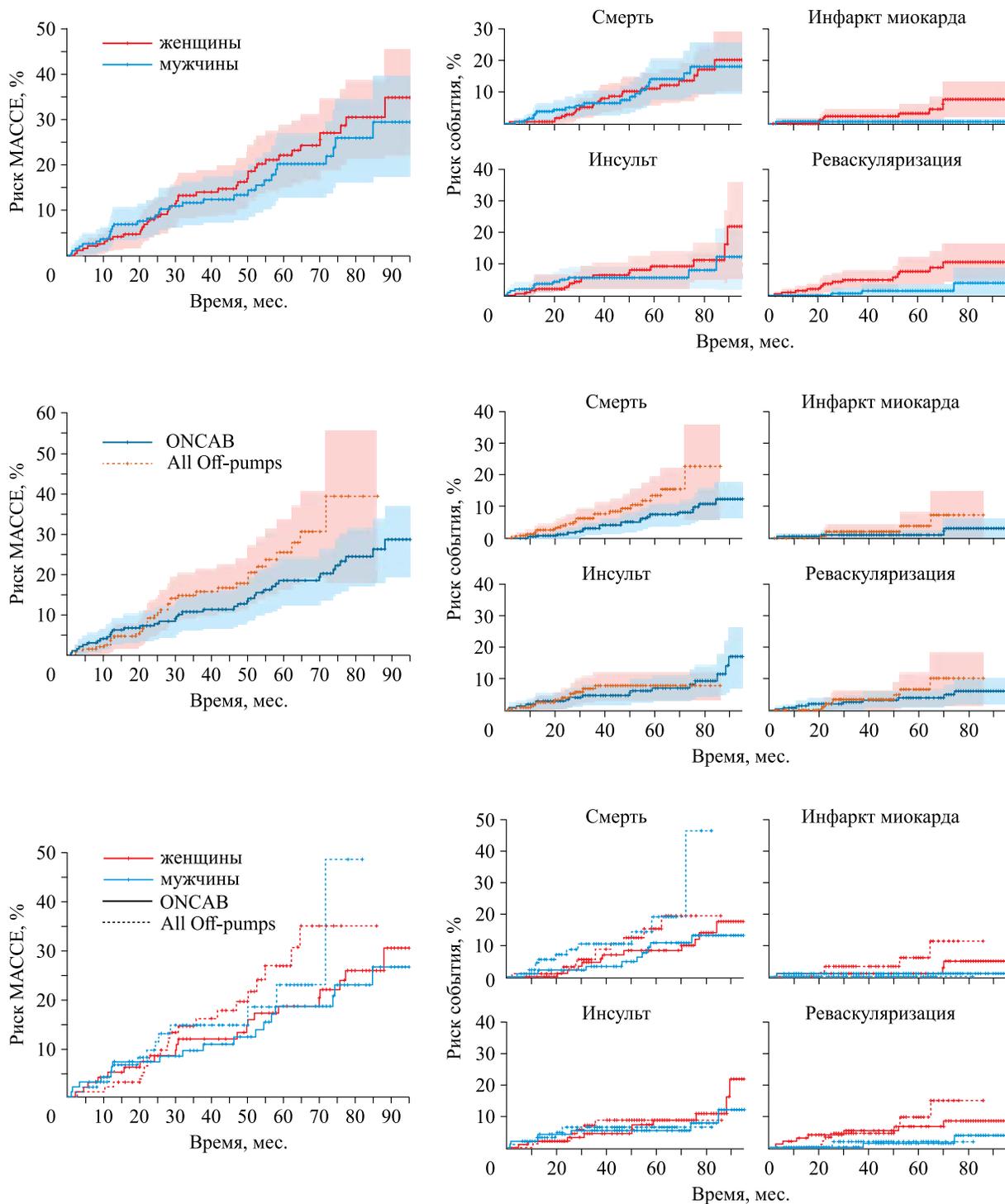


Рис. 2. Риск МАССЕ и компонентов исследуемой когорты в зависимости от пола и типа операции (ONCAB / All Off-pumps)

Fig. 2. Risk of MACCE and its components in the entire cohort by sex and type of surgery (ONCAB / All Off-pumps)

All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце / OPCAB, NTA, MICS-CAB, МАССЕ – комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting

Таблица 6

Неблагоприятные события в отдаленном периоде в зависимости от пола и типа операции (ONCAB / All Off-pumps)

Table 6

Long-term adverse events by sex and type of surgery (ONCAB / All Off-pumps)

Исход / Outcome	Женщины / Females			Мужчины / Males		
	ONCAB	All Off-pumps	Риск [95 % ДИ], <i>p</i> / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], <i>p</i>	ON-CAB	All Off-pumps	Риск [95 % ДИ], <i>p</i> / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], <i>p</i>
МАССЕ, <i>n</i> (%)	21/100 (21)	21/98 (21,4)	HR = 1,56 [95 % ДИ: 0,82; 2,95], <i>p</i> = 0,177	18/99 (18,2)	14/98 (14,3)	HR = 1,43 [95 % ДИ: 0,68; 3], <i>p</i> = 0,349
Инфаркт миокарда / MI, <i>n</i> (%)	3/100 (3)	5/98 (5,1)	HR = 3,75 [95 % ДИ: 18,1], <i>p</i> = 0,1	1/99 (1)	–	<i>p</i> > 0,999
Инсульт / Stroke, <i>n</i> (%)	11/100 (11)	7/98 (7,1)	HR = 1,16 [95 % ДИ: 0,41; 3,31], <i>p</i> = 0,776	7/99 (7,1)	5/98 (5,1)	HR = 1,14 [95 % ДИ: 0,33; 3,89], <i>p</i> = 0,84
Реваскуляризация / Revascularization, <i>n</i> (%)	7/100 (7)	7/98 (7,1)	HR = 1,39 [95 % ДИ: 0,47; 4,15], <i>p</i> = 0,55	2/99 (2)	1/98 (1)	HR = 1,55 [95 % ДИ: 0,11; 20,99], <i>p</i> = 0,743
Смерть / Death, <i>n</i> (%)	11/100 (11)	11/98 (11,2)	HR = 1,76 [95 % ДИ: 0,72; 4,28], <i>p</i> = 0,216	9/99 (9,1)	11/98 (11,2)	HR = 2,61 [95 % ДИ: 1,02; 6,67], <i>p</i> = 0,045
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death, <i>n</i> (%)	8/100 (8)	5/98 (5,1)	HR = 1,25 [95 % ДИ: 0,37; 4,18], <i>p</i> = 0,718	3/99 (3)	6/98 (6,1)	HR = 6,86 [95 % ДИ: 1,44; 32,59], <i>p</i> = 0,016

Примечание / Note. All Off-pumps – любой вид коронарного шунтирования на работающем сердце (OPCAB, NTA, MICSCAB), МАССЕ – комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MI – myocardial infarction, ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting.

Алгоритм выбора тактики коронарного шунтирования женщин и мужчин

Основываясь на полученных результатах проведенного сравнительного гендерно-полового анализа основных методик коронарной хирургии CROWN-SAGA, а также согласующихся работах по данной тематике других групп авторов, разработан алгоритм по выбору оптимальной тактики хирургической реваскуляризации миокарда для пациентов разного пола с целью снижения рисков МАССЕ и его компонентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Алгоритм действий для пациентов женского пола (рис. 4) начинается с оценки выраженности атеросклеротического поражения восходящей части аорты с возможным использованием МСКТ на предоперационном этапе, обязательным интраоперационным эписканированием

аорты, а также пальпаторной оценкой стенки аорты. При отсутствии выраженного поражения аорты предпочтительно выбрать методику ONCAB. При отсутствии периферического поражения коронарного русла, анатомических, конституциональных и анамнестических особенностях пациенток, а также опыте хирурга возможно рассмотреть использование методики MICSCAB с подключением ИК. Однако требуются исследования безопасности и эффективности данной методики, так как подобных операций в рамках данной работы рассмотрено не было.

При наличии признаков выраженного поражения восходящей части аорты выбираются методики шунтирования на работающем сердце. В случае наличия возможности наложения бокового зажима на аорту для формирования проксимальных анастомозов предпочтительно выбрать методику OPCAB. При отсутствии перифериче-

Таблица 7

Table 7

Неблагоприятные события в отдаленном периоде у женщин и мужчин в стратах операций ONCSAB, ORCSAB, NTA, MICSCAB

Long-term adverse events in females and males by type of surgery (ONCSAB, ORCSAB, NTA, MICSCAB)

Исход / Outcome	ONCSAB			ORCSAB			NTA			MICSCAB	
	Женщины / Females n = 100	Мужчины / Males n = 100	Риск [95 % ДИ], p / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], p	Женщины / Females n = 90	Мужчины / Males n = 34	Риск [95 % ДИ], p / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], p	Женщины / Females n = 8	Мужчины / Males n = 53	Риск [95 % ДИ], p / Hazard Ratio (HR) [95 % CI], p	Женщины / Females n = 2	Мужчины / Males n = 13
МАССЕ, n (%)	21/100 (21)	18/99 (18,2)	HR = 1,1 [95 % ДИ: 0,59; 2,07], p = 0,759	18/89 (20,2)	9/34 (26,5)	HR = 0,8 [95 % ДИ: 0,36; 1,79], p = 0,588	1/7 (14,3)	3/51 (5,9)	HR = 1,49 [95 % ДИ: 0,14; 15,38], p = 0,737	2/2 (100)	2/13 (15,4)
Инфаркт миокарда / MI, n (%)	3/100 (3)	1/99 (1)	HR = 2,85 [95 % ДИ: 0,3; 27,39], p = 0,365	4/89 (4,5)	–	–	–	–	–	1/2 (50)	–
Инсульт / Stroke, n (%)	1/100 (1)	7/99 (7,1)	HR = 1,34 [95 % ДИ: 0,51; 3,52], p = 0,555	6/89 (6,7)	2/34 (5,9)	HR = 1,03 [95 % ДИ: 0,21; 5,1], p = 0,973	–	3/51 (5,9)	–	1/2 (50)	–
Реваскуляризация / Revascularization, n (%)	7/100 (7)	2/99 (2)	HR = 3,47 [95 % ДИ: 0,72; 16,72], p = 0,121	7/89 (7,9)	–	–	–	–	–	–	1/13 (7,7)
Смерть / Death, n (%)	11/100 (11)	9/99 (9,1)	HR = 1,13 [95 % ДИ: 0,47; 2,74], p = 0,779	9/89 (10,1)	8/34 (23,5)	HR = 0,45 [95 % ДИ: 0,17; 1,17], p = 0,102	1/7 (14,3)	2/51 (3,9)	HR = 2 [95 % ДИ: 0,17; 23,93], p = 0,585	1/2 (50)	1/13 (7,7)
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death, n (%)	8/100 (8)	3/99 (3)	HR = 2,4 [95 % ДИ: 0,63; 9,04], p = 0,197	4/89 (4,5)	4/34 (11,8)	HR = 0,42 [95 % ДИ: 0,1; 1,68], p = 0,217	–	2/51 (3,9)	–	1/2 (50)	–

Примечание / Note. МАССЕ – комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MI – myocardial infarction, MICSCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting, NTA – техника, исключающая манипуляции с аортой / no-touch-aorta, ONCSAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting, ORCSAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting.

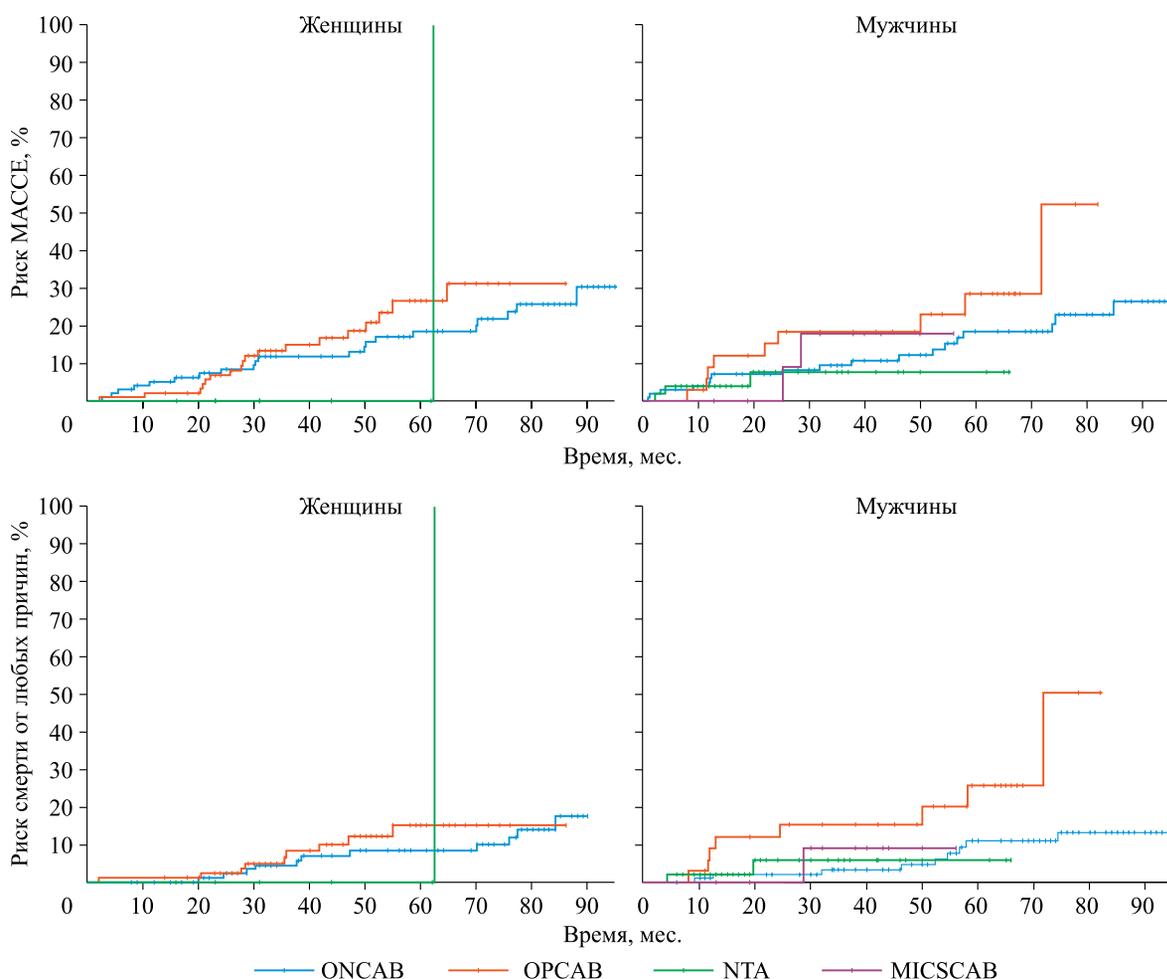


Рис. 3. Риск MACCE и смерти исследуемой когорты в зависимости от типа операции (ONCAB / OPCAB / NTA / MICSCAB) среди женщин и мужчин

Fig. 3. Risk of MACCE and death in the entire cohort by type of surgery (ONCAB / OPCAB / NTA / MICSCAB) in females and males

MACCE — комбинированный исход неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий / major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MICSCAB — множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting, NTA — техника, исключая манипуляции с аортой / no-touch-aorta, ONCAB — коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB — коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting

ского поражения коронарного русла, анатомических, конституциональных и анамнестических особенностях пациенток, а также опыте хирурга возможно рассмотреть использование методики MICSCAB на работающем сердце. Однако данная подгруппа пациенток была малочисленна для полноценного достоверного статистического анализа исходов.

В случае невозможности наложения бокового зажима на аорту ввиду ее распространенного атеросклеротического поражения предпочтительно выбрать анаортальную методику NTA.

Однако данная подгруппа также была малочисленна, чтобы делать однозначные выводы. При отсутствии периферического поражения коронарного русла, анатомических, конституциональных и анамнестических особенностях пациенток, а также опыте хирурга, также возможно рассмотреть использование методики MICSCAB, однако требуются дальнейшие исследования с набором достаточного количества пациентов для анализа результатов.

При использовании вышеописанных методик КШ для женщин рекомендовано приме-

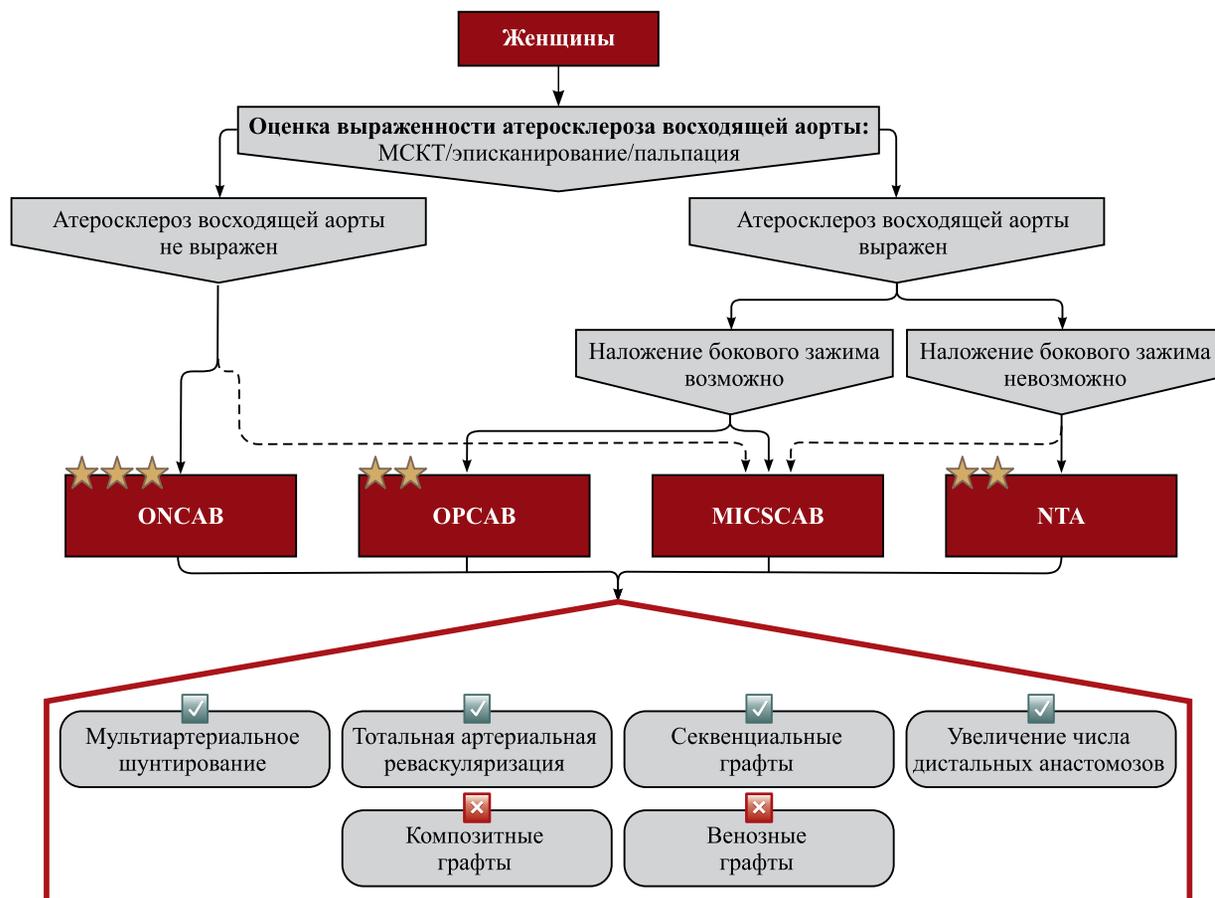


Рис. 4. Алгоритм выбора методики коронарного шунтирования для женщин

Fig. 4. Algorithm for selection of coronary artery bypass grafting technique for females

MICSCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting, NTA – техника, исключая манипуляции с аортой / no-touch-aorta, ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting, PSM – псевдорандомизация / propensity score matching.

нение следующих хирургических техник: мультиартериальное шунтирование (МАШ) и тотальная артериальная ревазуляризация (ТАР), включающие бимаммарное шунтирование и использование лучевой артерии (ЛА), секвенциальные графты и увеличение количества дистальных анастомозов на каждую единицу. При этом следует избегать применения композитных графтов, а также графтов БПВ.

Алгоритм действий для пациентов мужского пола (рис. 5) также начинается с оценки выраженности атеросклеротического поражения восходящей части аорты с возможным использованием МСКТ на предоперационном этапе, обязательным интраоперационным эписканированием аорты, а также пальпаторной оценкой

аорты. При отсутствии выраженного поражения аорты предпочтительно выбрать методику ONCAB. При отсутствии периферического поражения коронарного русла, анатомических, конституциональных и анамнестических особенностях пациентов, а также опыте хирурга возможно рассмотреть использование методики MICSCAB с подключением ИК. Однако подобных операций в рамках данной работы рассмотрено не было.

При наличии признаков выраженного поражения восходящей части аорты выбираются методики шунтирования на работающем сердце. В случае наличия возможности наложения бокового зажима на аорту для формирования проксимальных анастомозов предпочтительно

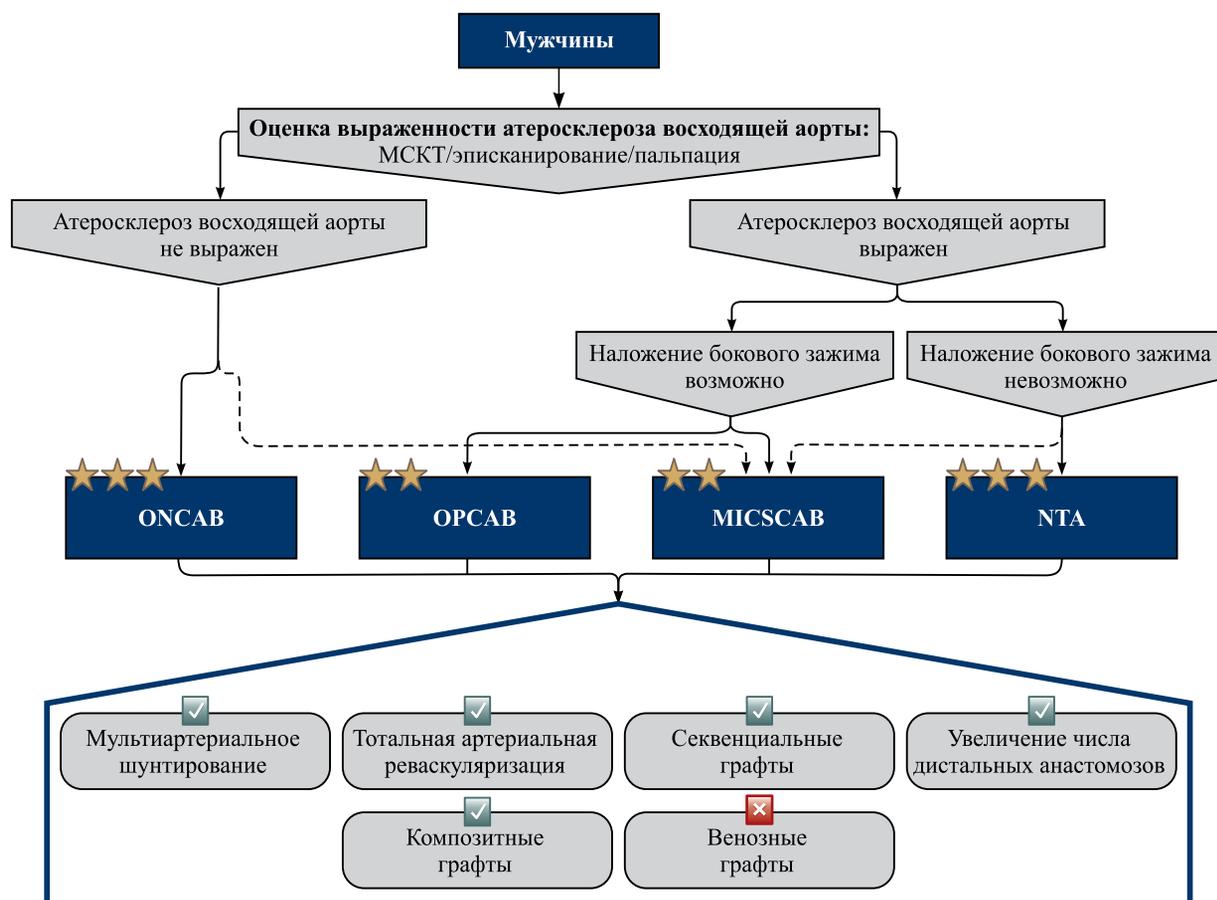


Рис. 5. Алгоритм выбора методики коронарного шунтирования для мужчин

Fig. 5. Algorithm for selection of coronary artery bypass grafting technique for males

MICSCAB – множественное миниинвазивное коронарное шунтирование на работающем сердце / minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting, NTA – техника, исключая манипуляции с аортой / no-touch-aorta, ONCAB – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением / on-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB – коронарное шунтирование на работающем сердце / off-pump coronary artery bypass grafting, PSM – псевдорандомизация / propensity score matching.

выбрать методику OPCAB, возможно рассмотреть использование методики MICSCAB.

В случае невозможности наложения бокового зажима на аорту предпочтительно выбрать анаортальную методику NTA, также возможно рассмотреть использование методики MICSCAB.

При использовании вышеописанных методик КШ для мужчин рекомендовано применение следующих хирургических техник: МАШ и ТАР, включающих бимаммарное шунтирование и использование ЛА, секвенциальные графты, композитные графты и увеличение количества дистальных анастомозов на каждую единицу. При этом по возможности следует избегать применения графтов БПВ.

Обсуждение

Данная работа представляет выведенный алгоритм выбора оптимальной тактики КШ отдельно для женщин и для мужчин с целью снижения неблагоприятных исходов, основываясь на результатах опубликованного исследования CROWN-SAGA [22]. CROWN-SAGA демонстрирует современные данные российской когорты 400 пациентов с равным количеством женщин и мужчин, перенесших изолированное КШ в условиях одного кардиохирургического центра, с анализом широкого спектра гендерно-половых детерминант и методик коронарной хирургии. Исследование показало, что на момент операции женщины и мужчины имеют разный предоперационный профиль, что согла-

суется со многими работами, в которых женщины имеют более высокий хирургический риск и больше сопутствующих заболеваний [5, 13, 14, 23–26]. Частота госпитальной смерти и МАССЕ у женщин и мужчин исследуемой выборки были схожи, однако ранний послеоперационный период для женщин характеризовался большей длительностью искусственной вентиляции легких, более частыми гемотрансфузиями, развитием раневых осложнений и острого повреждения почек. Отдаленные исходы МАССЕ и каждого компонента при медиане наблюдения в 50 (30; 72) мес. оказались хуже у женщин, со статистической значимостью в отношении риска ИМ ($p = 0,038$ до PSM и $p = 0,032$ после PSM) и повторной реваскуляризации миокарда ($p = 0,016$ до PSM). О худших отдаленных исходах КШ среди женщин свидетельствует множество масштабных исследований и метаанализов [7, 8, 14, 26–32].

Есть свидетельства, указывающие на благоприятный для женщин эффект OPCAB по сравнению с традиционным КШ [52, 56, 58–60]. Однако по нашим результатам, OPCAB не показал преимуществ у женщин в сравнении с ONCAB. У мужчин страты All Off-pumps, в частности OPCAB, исходы оказались еще менее благоприятными (отдаленная смертность 9,1 % ONCAB против 23,5 % OPCAB). После операций на работающем сердце риск возникновения окклюзий по результатам коронарошунтографий был значительно выше у обоих полов в сравнении с ONCAB, в особенности у женщин, получивших венозные шунты. Наши результаты согласуются с данными S. Sandner et al., включающей > 4 млн пациенток, где несостоятельность шунта значительно чаще наблюдалась у женщин, а риск дисфункции был выше среди перенесших КШ на работающем сердце, чем у тех, кто перенес операцию с ИК [10]. В метаанализе Z. Zhou et al. также было выявлено повышение риска окклюзии графтов в группе off-pump (RR = 1,31 [95 % ДИ: 1,17; 1,46]) [33].

По результатам CROWN-SAGA в страте NTA исход МАССЕ в отдаленном периоде происходил реже, чем в других группах операций: у женщин – 1/7 (14,3 %), у мужчин – 3/51 (5,9 %) [22]. Данное явление должно способствовать более частому выбору анаортальной техники КШ хирургами с последующим изучением результатов этих операций на более многочисленных когортах пациентов. Количество работ, сравнивающих анаортальное и классическое КШ с зажимом, остается ограниченным [34–37].

В очередной раз показано, что женщины получают значительно меньше артериальных графтов, несмотря на снижение рисков МАССЕ (HR = 0,97) и смерти (HR = 0,67). Для мужчин

преимущество МАШ оказалось еще более выражено в снижении рисков МАССЕ (HR = 0,24) и смерти (HR = 0,21) [22]. Так, не менее 9 метаанализов и множества других крупных работ демонстрируют лучшую послеоперационную выживаемость при использовании тактики МАШ [8, 38–49]. На фоне эффективности применения артериальных графтов согласно сформулированному нами алгоритму рекомендуется избегать венозных шунтов у обоих полов при имеющейся возможности.

В рамках алгоритма композитные графты не вошли в рекомендованную для женщин методику, так как явились предиктором неблагоприятных отдаленных исходов для пациенток, значительно увеличивая риски МАССЕ (HR = 2,79 [95 % ДИ: 0,99; 7,87], $p = 0,052$) и смерти (HR = 5,03 [95 % ДИ: 1,47; 17,16], $p = 0,01$). С другой стороны, их применение у мужчин несколько снижало риски МАССЕ (HR = 0,43) и смерти (HR = 0,53) [22]. Возможно, ввиду того, что подавляющая доля композитных графтов нашей выборки пациентов пришлось на страту All Off-pumps, это могло потенцировать неблагоприятный исход операций без ИК, что требует дальнейшего изучения. Алгоритмом рекомендовано использование секвенциальных графтов, связанных со снижением риска МАССЕ и смерти как у женщин (HR = 0,91 и HR = 0,40 соответственно), так и у мужчин (HR = 0,83 и HR = 0,71 соответственно) [22].

Итак, предложенный нами алгоритм КШ для женщин предполагает полную реваскуляризацию миокарда с увеличением количества дистальных анастомозов, более широкое применения артериальных графтов, формирование секвенциальных графтов, а также по возможности исключение применения композитных графтов и лимитирование использования венозных кондуитов. При вмешательствах у женщин целесообразно прибегать к методикам обработки и закрытия хирургических доступов, минимизирующих риск нестабильности грудины, СРИ и осложнений в местах забора кондуитов. Рекомендательный подход КШ для мужчин предполагает полную реваскуляризацию миокарда с увеличением количества дистальных анастомозов, следование стратегии МАШ и ТАР, формирование секвенциальных и композитных графтов, анаортальную методику NTA, а также, по возможности, лимитирование использования венозных кондуитов

Важно отметить, что отдаленные исходы КШ находятся не только в сфере влияния хирурга и выбранной им методики шунтирования. На исходы влияет правильность назначенной оптимальной медикаментозной терапии кардиологами и терапевтами, комплаентность са-

мих пациентов, социальные факторы пациентов (возраст, семейное положение, доход, образование) и даже пол оперирующего хирурга и лечащего врача [11, 22, 50–57].

Заключение

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мы можем обеспечить более качественную коронарную реваскуляризацию пациентам. Предложенный подход для женщин и мужчин предполагает полную реваскуляризацию миокарда, широкое применение артериальных графтов, формирование секвенциальных графтов и лимитирование использования венозных кондуитов; для женщин исключение или лимитирование композитных графтов и применение хирургических методик, минимизирующих риск стерильных и раневых осложнений; для мужчин предполагается использование композитных графтов и анаортальной методики НТА. Дифференцированный для каждого пола подход к хирургической реваскуляризации миокарда должен стать приоритетом на пути к устранению неравенства в исходах КШ. Требуется проведение дальнейших исследований с достаточным количеством включенных женщин-пациентов и женщин-исследователей для устранения сохраняющегося разрыва в заболеваемости и смертности между полами.

Список литературы / References

- Gaudino M. Technical aspects of modern coronary artery bypass surgery. Elsevier, 2021. doi: 10.1016/C2019-0-01747-5
- Wyler von Ballmoos M.C., Kaneko T., Iribarne A., Kim K.M., Arghami A., Fiedler A., Habib R., Parsons N., Elhalabi Z., Krohn C., Bowdish M.E. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2023 update on procedure data and research. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2024; 117 (2): 260–270. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.11.016
- Gupta S., Lui B., Ma X., Walline M., Ivascu N.S., White R.S. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020; 34 (12): 3259–3266. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.030
- Mohamed W., Mohamed M.O., Hirji S., Ouzounian M., Sun L.Y., Coutinho T., Percy E., Mamas M.A. Trends in sex-based differences in outcomes following coronary artery bypass grafting in the United States between 2004 and 2015. *International Journal of Cardiology*, 2020; 320: 42–48. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.07.039
- Cho L., Kibbe M.R., Bakaeen F., Aggarwal N.R., Davis M.B., Karmalou T., Lawton J.S., Ouzounian M., Preventza O., Russo A.M., Shroyer A.L.W., Zwischenberger B.A., Lindley K.J. Cardiac surgery in women in the current era: what are the gaps in care? *Circulation*, 2021; 144 (14): 1172–1185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056025
- Peters S.A.E., Kluin J. Why do women do worse after coronary artery bypass grafting? *European Heart Journal*, 2021; 43 (1): 29–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehab617
- Bryce Robinson N., Naik A., Rahouma M., Morisi M., Wright D., Hameed I., Di Franco A., Girardi L.N., Gaudino M. Sex differences in outcomes following coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2021; 33 (6): 841–847. doi: 10.1093/icvts/ivab191
- Gaudino M., Di Franco A., Alexander J.H., Bakaeen F., Egorova N., Kurlansky P., Boening A., Chikwe J., Demetres M., Devereaux P.J., Diegeler A., Dimagli A., Flather M., Hameed I., Lamy A., Lawton J.S., Reents W., Robinson N.B., Audisio K., Rahouma M., Serruys P.W., Hara H., Taggart D.P., Girardi L.N., Femes S.E., Benedetto U. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *European Heart Journal*, 2021; 43 (1): 18–28. doi: 10.1093/eurheartj/ehab504
- Gaudino M., Chadow D., Rahouma M., Soletti G.J., Sandner S., Perezgrovas-Olaria R., Audisio K., Cancelli G., Bratton B.A., Femes S., Kurlansky P., Girardi L., Habib R.H. Operative outcomes of women undergoing coronary artery bypass surgery in the US, 2011 to 2020. *JAMA Surg.*, 2023; 158 (5): 494–502. doi: 10.1001/jamasurg.2022.8156
- Sandner S., Redfors B., An K.R., Harik L., Heise R., di Franco A., Femes S.E., Hare D.L., Kulik A., Lamy A., Peper J., Ruel M., Ten Berg J.M., Willemssen L.M., Zhao Q., Zhu Y., Wojdyla D.M., Bhatt D.L., Alexander J.H., Gaudino M. Coronary artery bypass graft failure in women. *Journal of the American College of Cardiology*, 2024; 84 (2): 182–191. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.046
- Лилотхиа С.Х. Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (6): 5873. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5873 [Lilothia S.Kh. Gender inequality and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (6): 5873. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5873
- Rizvanovic S., Arnreiter M., Florian A., Sandner S. Coronary artery surgery outcome differences by sex. *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, published online May 8, 2025. doi: 10.1007/s12055-025-01958-z
- Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Самородская И.В. Влияние гендерных и возрастных факторов на госпитальные результаты коронарного шунтирования. *Атеросклероз*, 2018; 14 (4): 14–24. doi: 10.15372/ATER20180402 [Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Barbarash O.L., Samorodskaya I.V. Impact of gender and age on in-hospital outcomes of coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*, 2018; 14 (4): 14–24. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20180402
- Attia T., Koch C.G., Houghtaling P.L., Blackstone E.H., Sabik E.M., Sabik J.F. Does a similar procedure result in similar survival for women and men undergoing isolated coronary artery bypass

- grafting? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2017; 153 (3): 571–579.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.033
15. Shaw L.J., Charney P., Wenger N.K. Chapter 108: women and ischemic heart disease: an evolving saga. In: *Hurst's The Heart*, 14e. McGraw-Hill Education; 2017.
 16. Angraal S., Khera R., Wang Y., Lu Y., Jean R., Dreyer R.P., Geirsson A., Desai N.R., Krumholz H.M. Sex and race differences in the utilization and outcomes of coronary artery bypass grafting among medicare beneficiaries, 1999–2014. *JAMA*, 2018; 7 (14): e009014. doi: 10.1161/JAMA.118.009014
 17. Gaudino M., di Franco A., Cao D., Giustino G., Bairey Merz C.N., Fremes S.E., Kirtane A.J., Kunadian V., Lawton J.S., Masterson Creber R.M., Sandner S., Vogel B., Zwischenberger B.A., Dangas G.D., Mehran R. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2022; 79 (14): 1407–1425. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.066
 18. Jawitz O.K., Lawton J.S., Thibault D., O'Brien S., Higgins R.S.D., Schena S., Vemulapalli S., Thomas K.L., Zwischenberger B.A. Sex differences in coronary artery bypass grafting techniques: A society of Thoracic Surgeons Database analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2022; 113 (6): 1979–1988. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.039
 19. Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2023; 22 (12): 3831. doi: 10.15829/10.15829/1728-8800-2023-3831 [Drapkina O.M., Kim O.T. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (12): 3831. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-88002023-3831
 20. Давыдкин И.Л., Кузьмин В.П., Золотовская И.А., Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., Рубаненко О.А. Гендерная кардиология: клинико-патфизиологические особенности течения основных заболеваний у женщин. *Евраз. кардиол. журн.*, 2024; (2): 114–121. doi: 10.38109/2225-1685-2024-2-114-121 [Davydkin I.L., Kuzmin V.P., Zolotovskaya I.A., Hayretdinov R.K., Krivova S.P., Rubanenko O.A. Gender cardiology: clinical and pathophysiological features of the course the main diseases in women. *Eurasian Heart Journal*, 2024; (2): 114–121 (In Russ.)]. doi: 10.38109/2225-1685-2024-2-114-121
 21. Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А. Хирургическая реваскуляризация у женщин: фокус на факторы, ухудшающие прогноз. *Бюл. суб. мед.*, 2023; 22 (2): 156–164. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-156-164 [Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Kuzmichkina M.A. Surgical revascularization in women: focus on factors worsening the prognosis. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2023; 22 (2): 156–164. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-156-164
 22. Лилотхиа С.Х., Комаров Р.Н., Арутюнян В.Б., Белов В.А. Гендерно-половые различия в исходах современной коронарной хирургии: основные результаты исследования CROWN-SAGA (Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects). *Рос. кардиол. журн.*, 2025; 30 (4): 6212. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6212 [Lilothia S.Kh., Komarov R.N., Arutyunyan V.B., Belov V.A. Gender and sex differences in the outcomes of modern coronary surgery: the main results of the Coronary Revascularization Outcomes Within Necessary Sex And Gender Aspects (CROWN-SAGA) study. *Russian Journal of Cardiology*, 2025; 30 (4): 6212. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6212
 23. Koch C.G., Khandwala F., Nussmeier N., Blackstone E.H. Gender profiling in coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003; 126 (6): 2044–2051. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00955-3
 24. Hessian R., Jabagi H., Ngu J.M.C., Rubens F.D. Coronary surgery in women and the challenges we face. *Can. J. Cardiol.*, 2018; 34 (4): 413–421. doi: 10.1016/j.cjca.2018.01.087
 25. Shi D., Zhang B., Motamed M., Lee S., Wang P., McLaren C., Petsikas D., Brogly S.B. Higher mortality in women after coronary artery bypass: meta-analysis and bias analysis of confounding. *Ann. Thorac. Surg.*, 2022; 113 (2): 674–680. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.039
 26. Wester M.L., Olsthoorn J.R., Soliman-Hamad M.A., Houterman S., Roefs M.M., Ter Woort J.F.J., Cardiothoracic Surgery Registration Committee of the Netherlands Heart Registration, Bramer S., van Boven W.J.P., Vonk A.B.A., Koene B.M.J.A., Bekkers J.A., Hoohenkerk G.J.F., Markou A.L.P., de Weger A., Segers P., Porta F., Speekenbrink R.G.H., Stooker W., Li W.W.L., Daeter E.J., van der Kaaij N.P., Vigano G. Sex difference in outcomes after coronary artery bypass grafting: follow-up data of the Netherlands Heart Registration. *Neth. Hep. J.*, 2025; 33 (1): 26–33. doi: 10.1007/s12471-024-01920-5
 27. Hassan A., Chiasson M., Buth K., Hirsch G. Women have worse long-term outcomes after coronary artery bypass grafting than men. *Can. J. Cardiol.*, 2005; 21 (9): 757–762.
 28. Cartier R., Bouchot O., El-Hamamsy I. Influence of sex and age on long-term survival in systematic off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2008; 34 (4): 826–832. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.024
 29. Saxena A., Dinh D., Smith J.A., Shardey G., Reid C.M., Newcomb A.E. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012; 41 (4): 755–762. doi: 10.1093/ejcts/ezr039
 30. Alam M., Bandali S.J., Kayani W.T., Ahmad W., Shahzad S.A., Jneid H., Birnbaum Y., Kleiman N.S., Coselli J.S., Ballantyne C.M., Lakkis N., Virani S.S. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am. J. Cardiol.*, 2013; 112 (3): 309–317. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.034
 31. den Ruijter H.M., Haitjema S., van der Meer M.G., van der Harst P., Rouleau J.L., Asselbergs F.W., van Gilst W.H. Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. *Athe-*

- rosclerosis*, 2015; 241 (1): 284–288. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039
32. Schmidt A.F., Haitjema S., Sartipy U., Holzmann M.J., Malenka D.J., Ross C.S., van Gilst W., Rouleau J.L., Meeder A.M., Baker R.A., Shiomi H., Kimura T., Tran L., Smith J.A., Reid C.M., Asselbergs F.W., den Ruijter H.M. Unravelling the difference between men and women in post-CABG survival. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022; 9: 768972. doi: 10.3389/fcvm.2022.768972
 33. Zhou Z., Fu G., Feng K., Huang S., Chen G., Liang M., Wu Z. Randomized evidence on graft patency after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis. *Int. J. Surg.*, 2022; 98: 106212. doi: 10.1016/j.ijvsu.2021.106212
 34. Guerrieri Wolf L., Abu-Omar Y., Choudhary B.P., Pigott D., Taggart D.P. Gaseous and solid cerebral microembolization during proximal aortic anastomoses in off-pump coronary surgery: the effect of an aortic side-biting clamp and two clampless devices. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2007; 133 (2): 485–493. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.002
 35. Head S.J., Borgermann J., Osnabrugge R.L.J., Kieser T.M., Falk V., Taggart D.P., Puskas J.D., Gummert J.F., Kappetein A.P. Coronary artery bypass grafting: Part 2 – optimizing outcomes and future prospects. *European Heart Journal*, 2013; 34 (37): 2873–2886. doi: 10.1093/eurheartj/eh284
 36. Zhao D.F., Edelman J.J., Seco M., Bannon P.G., Wilson M.K., Byrom M.J., Thourani V., Lamy A., Taggart D.P., Puskas J.D., Valley M.P. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 69(8):924–936. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.071
 37. Torregrossa G., Amabile A., Williams E.E., Fonceva A., Hosseini L., Balkhy H.H. Multi-arterial and total-arterial coronary revascularization: Past, present, and future perspective. *J. Card. Surg.*, 2020; 35 (5): 1072–1081. doi: 10.1111/jocs.14537
 38. Taggart D.P., D’Amico R., Altman D.G. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*, 2001; 358 (9285): 870–875. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06069-X
 39. Yi G., Shine B., Rehman S.M., Altman D.G., Taggart D.P. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation*, 2014; 130 (7): 539–545. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004255
 40. Takagi H., Goto S., Watanabe T., Mizuno Y., Kawai N., Umemoto T. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014; 148 (4): 1282–1290. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.010
 41. Kajimoto K., Yamamoto T., Amano A. Coronary artery bypass revascularization using bilateral internal thoracic arteries in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2015; 99 (3): 1097–1104. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.045
 42. Deo S.V., Altarabsheh S.E., Shah I.K., Cho Y.H., McGraw M., Sarayyepoglu B., Medalion B., Markowitz A.H., Park S.J. Are two really always better than one? Results, concerns and controversies in the use of bilateral internal thoracic arteries for coronary artery bypass grafting in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.*, 2015; 16: 163–170. doi: 10.1016/j.ijvsu.2015.01.008
 43. Buttar S.N., Yan T.D., Taggart D.P., Tian D.H. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal mammary artery grafting: a meta-analysis. *Heart*, 2017; 103 (18): 1419–1426. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310864
 44. Zhou P., Zhu P., Nie Z., Zheng S. Is the era of bilateral internal thoracic artery grafting coming for diabetic patients? An updated meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2019; 158 (6): 1559–1570.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.129
 45. Gaudino M., Rahouma M., Abouarab A., Leonard J., Kamel M., Di Franco A., Demetres M., Tam D.Y., Tranbaugh R., Girardi L.N., Fremes S.E. Radial artery versus saphenous vein as the second conduit for coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2019; 157 (5): 1819–1825. e10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.123
 46. Urso S., Nogales E., Gonz6lez J.M., Sadaba R., Tena M.Á., Bellot R., Rios L., Portela F. Bilateral internal thoracic artery versus single internal thoracic artery: a meta-analysis of propensity score-matched observational studies. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2019; 29 (2): 163–172. doi: 10.1093/icvts/ivz037
 47. Gaudino M., Benedetto U., Fremes S., Ballman K., Biondi-Zoccai G., Sedrakyan A., Nasso G., Raman J., Buxton B., Hayward P.A., Moat N., Collins P., Webb C., Peric M., Petrovic I., Yoo K.J., Hameed I., Di Franco A., Moscarelli M., Speziale G., Puskas J.D., Girardi L.N., Hare D.L., Taggart D.P. Association of radial artery graft vs saphenous vein graft with long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2020; 324 (2): 179. doi: 10.1001/jama.2020.8228
 48. Gaudino M., Samadashvili Z., Hameed I., Chikwe J., Girardi L.N., Hannan E.L. Differences in long-term outcomes after coronary artery bypass grafting using single vs multiple arterial grafts and the association with sex. *JAMA Cardiol.*, 2021; 6 (4): 401. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6585
 49. Tam D.Y., Rocha R.V., Fang J., Ouzounian M., Chikwe J., Lawton J., Ko D.T., Austin P.C., Gaudino M., Fremes S.E. Multiple arterial coronary bypass grafting is associated with greater survival in women. *Heart*, 2021; 107 (11): 888–894. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317737
 50. Kendel F., Dunkel A., Müller-Tasch T., Steinberg K., Lehmkuhl E., Hetzer R., Regitz-Zagrosek V. Gender differences in health-related quality of life after coronary bypass surgery: results from a 1-year follow-up in propensity-matched men and women. *Psychosomat. Med.*, 2011; 73 (3): 280–285. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182114d35
 51. Bjørnnes A.K., Parry M., Falk R., Watt-Watson J., Lie I., Leegaard M. Impact of marital status and comorbid disorders on health-related quality of life after cardiac surgery. *Qual. Life Res.*, 2017; 26 (9): 2421–2434. doi: 10.1007/s11136-017-1589-2

52. Nielsen S., Giang K.W., Wallinder A., Rosengren A., Pivodic A., Jeppsson A., Karlsson M. Social factors, sex, and mortality risk after coronary artery bypass grafting: A population-based cohort study. *JAHA*, 2019; 8 (6): e011490. doi: 10.1161/JAHA.118.011490
53. Zwischenberger B.A., Jawitz O.K., Lawton J.S. Coronary surgery in women: How can we improve outcomes. *JTCVS Techniques*, 2021; 10: 122–128. doi: 10.1016/j.jtc.2021.09.051
54. Wallis C.J.D., Jerath A., Coburn N., Klaassen Z., Luckenbaugh A.N., Magee D.E., Hird A.E., Armstrong K., Ravi B., Esnaola N.F., Guzman J.C.A., Bass B., Detsky A.S., Satkunasivam R. Association of surgeon-patient sex concordance with postoperative outcomes. *JAMA Surg.*, 2022; 157 (2): 146–156. doi: 10.1001/jamasurg.2021.6339
55. Wallis C.J.D., Jerath A., Aminoltejari K., Kaneshwaran K., Salles A., Coburn N., Wright F.C., Gotlib Conn L., Klaassen Z., Luckenbaugh A.N., Ranganathan S., Riveros C., McCartney C., Armstrong K., Bass B., Detsky A.S., Satkunasivam R. Surgeon sex and long-term postoperative outcomes among patients undergoing common surgeries. *JAMA Surg.*, 2023; 158 (11): 1185–1194. doi: 10.1001/jamasurg.2023.3744
56. Assmann A.K., Assmann A., Waßenberg S., Kojcici B., Schaal N.K., Lichtenberg A., Ennker J., Albert A. The impact of socio-demographic factors on health-related quality of life after coronary artery bypass surgery. *Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2023; 36 (2): ivad014. doi: 10.1093/icvts/ivad014
57. Лилотхиа С.Х. Хронология научного познания в области коронарного шунтирования в гендерно-половом аспекте. *Комплекс. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*, 2024; 13 (2): 196–202. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-196-202 [Lilothia S.Kh. Timeline of scientific knowledge in the field of coronary artery bypass surgery focusing in the gender and sex perspective. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2024; 13 (2): 196–202. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-202413-2-196-202

Сведения об авторах:

Софья Харишевна Лилотхиа, сердечно-сосудистый хирург, Пермь, Россия, ORCID: 0000-0002-6450-1977, e-mail: sophialilothia@gmail.com

Роман Николаевич Комаров, д-р мед. наук, проф., сердечно-сосудистый хирург, директор клиники факультетской хирургии, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-3904-6415

Information about the authors:

Sofia Kh. Lilothia, cardiovascular surgeon, Perm, Russia, ORCID: 0000-0002-6450-1977, e-mail: sophialilothia@gmail.com

Roman N. Komarov, doctor of medical sciences, professor, cardiovascular surgeon, head of the faculty surgery clinic, head of the department of cardiovascular surgery and invasive cardiology, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-3904-6415

Статья поступила 05.08.2025

После доработки 26.08.2025

Принята к печати 15.09.2025

Received 05.08.2025

Revision received 26.08.2025

Accepted 15.09.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-272-288

Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации

Ю.Д. Зими́на¹, О.Н. Герасименко¹, В.Н. Максимов², А.А. Толмачева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования: оценить клинико-функциональные, молекулярно-генетические показатели и разработать прогностические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации. **Материал и методы.** Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска (период с 01.12.2022 по 01.12.2023) с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и ХСНсФВ. Основная группа ($n = 132$) прошла годичный курс медицинской реабилитации (МР); группа сравнения ($n = 128$) отказалась от МР. На старте и через 12 месяцев выполнено комплексное обследование (общеклиническая диагностика, включая NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, опросник EQ-5D), генетическое тестирование – rs632793 гена *NPPB*, rs5065 гена *NPPA*, с последующим наблюдением групп до 01.12.2024 с оценкой «мягких» и «жестких» конечных точек. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа G/G rs5065 гена *NPPA* с развитием повторного инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) 5,139, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,593–16,583, $p = 0,003$), генотипа GG rs5065 (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$) и аллеля G (ОШ 1,805; 95 % ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$), ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$) и ожирение I–III степени (ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$) с неблагоприятным годичным исходом. МР достоверно увеличивала фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный статус и качество жизни. Отказ от МР ассоциировался с повышением частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 4,762, 95 % ДИ 2,788–8,132, $p < 0,001$), риском комбинированной конечной точки (ОШ 8,667, 95 % ДИ 4,888–15,366, $p < 0,001$) и летальности (ОШ 8,628, 95 % ДИ 1,931–38,545, $p < 0,001$). Вероятность снижения ФВ ЛЖ определена математической моделью, которая включала: Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем левого предсердия, ХБП и факт проведения МР. **Заключение.** Генотип GG rs5065 гена *NPPA*, ХБП 3а–4 стадии и ожирение – предикторы неблагоприятного исхода ХСНсФВ. МР снижает летальность и улучшает функциональный статус пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогностические маркеры, медицинская реабилитация, rs5065, ген *NPPA*, ген *NPPB*, rs632793, годичный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Зими́на Ю.Д., e-mail: yulya_tx@mail.ru

Для цитирования. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Максимов В.Н., Толмачева А.А. Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 272–288. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-272-288

Clinical and molecular characteristics of comorbid patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in the context of medical rehabilitation

Yu.D. Zimina¹, O.N. Gerasimenko¹, V.N. Maksimov², A.A. Tolmacheva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The aim of the study: to evaluate clinical, functional, molecular and genetic indicators and to develop prognostic markers of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHFpEF) in comorbid patients in the context of medical rehabilitation. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “NOKGVV № 3” and the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “City Clinical Hospital № 1” of Novosibirsk (the period from December 1, 2022 to December 1, 2023) with the participation of 260 patients with myocardial infarction and CHFpEF. The main group ($n = 132$) underwent a one-year course of medical rehabilitation (MR); the comparison group ($n = 128$) refused MR. At the start and after 12 months, a comprehensive examination was performed (general clinical diagnostics, including NT-proBNP, 6-minute walk test, EQ-5D questionnaire), genetic testing – rs632793 of the *NPPB* gene, rs5065 of the *NPPA* gene), with subsequent observation of the groups until December 1, 2024 with an assessment of “soft” and “hard” endpoints. **Results.** An association was found between the G/G rs5065 genotype of the *NPPA* gene and the development of recurrent myocardial infarction (OR 5.139, 95 % CI 1.593–16.583, $p = 0.003$), GG rs5065 genotype (OR 3.357; 95 % CI 1.025–10.999; $p = 0.035$) and allele G (OR 1.805; 95 % CI 1.159–2.813; $p = 0.009$), CKD stages 3a–4 (OR = 2.813; 95 % CI 1.259–6.281; $p = 0.010$) and stage I–III obesity (OR = 3.023; 95 % CI 1.340–6.817; $p = 0.006$) with an unfavorable 1-year outcome. MR significantly increased the left ventricular ejection fraction (LVEF), functional status, and quality of life. Refusal of MR was associated with an increased frequency of hospitalizations for CHF decompensation (OR 4.762, 95 % CI 2.788–8.132, $p < 0.001$), the risk of a combined endpoint (OR 8.667, 95 % CI 4.888–15.366, $p < 0.001$), and mortality (OR 8.628, 95 % CI 1.931–38.545, $p < 0.001$). The probability of LVEF reduction was determined by a mathematical model that included: Nt-proBNP, hemoglobin, TSH, HDL-C, rs5065 of the *NPPA* gene, ESV, left atrial volume, CKD, and the fact of MR. **Conclusions.** The GG genotype of rs5065 of the *NPPA* gene, CKD stages 3a–4, and obesity are predictors of an unfavorable outcome in CHFpEF. MR reduces mortality and improves the functional status of patients.

Keywords: chronic heart failure, prognostic markers, medical rehabilitation, rs5065, *NPPA* gene, *NPPB* gene, rs632793, one-year prognosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence. Zimina Yu.D, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Citation. Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Maksimov V.N., Tolmacheva A.A. Clinical and molecular characteristics of comorbid patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in the context of medical rehabilitation. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 272–288. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-272-288

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Согласно данным ВОЗ, на долю ССЗ приходится 32 % всех летальных исходов в мире (17,9 млн случаев ежегод-

но). В России этот показатель достигает 46,8 % [1,2]. В структуре кардиоваскулярной патологии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает ведущее место, причем доля пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) достигает 50 % от всех случаев [3, 4]. Особую клиническую значимость

представляет проблема коморбидности. Клинические исследования (включая «ПРИОРИТЕТ-ХСН») выявили характерный коморбидный фон у пациентов с ХСНсФВ, где доминируют артериальная гипертензия (АГ) (86,4 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68,5 %) и фибрилляция предсердий (ФП) (46,3 %) [5]. Несмотря на современные методы лечения, сохраняются высокие показатели госпитализаций, прогрессирующее ухудшение функционального состояния и снижение качества жизни пациентов с ХСН [6]. Важную роль в оценке состояния пациентов играют натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP), кодируемые генами *NPPA* (кодирует предсердный натрий-уретический пептид, ANP, Atrial Natriuretic Peptide) и *NPPB* (кодирует мозговой натрий уретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) соответственно [7, 8]. Современные исследования подтверждают значение генетических маркеров в патогенезе и прогрессировании сердечной недостаточности [9, 10]. Особое значение в ведении пациентов с ХСН приобретают программы кардиореабилитации, направленные на профилактику осложнений, сохранение трудоспособности и улучшение качества жизни [11]. Однако отсутствие унифицированных прогностических алгоритмов определяет необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к лечению и реабилитации пациентов с ХСНсФВ.

Цель настоящего исследования: оценить клиничко-функциональные, молекулярно-генетические показатели и разработать прогностические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска, одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022). В период с 01.12.2022 по 01.12.2023 проведен набор 260 коморбидных больных с перенесенным инфарктом миокарда (ПИКС) и ХСНсФВ. Диагноз ХСН и ПИКС верифицирован на основании жалоб, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» (2024) [12, 13], «Стабильная ишемическая

болезнь сердца (2020, 2024) [14, 15]. От момента острого инфаркта миокарда до включения пациентов в исследование средний промежуток составил $1,5 \pm 0,4$ месяца. Средний возраст пациентов общей группы составил $65,4 \pm 8,6$ года, из них: мужчины – 167 (64,2 %), средний возраст $62,4 \pm 8,5$ года; женщины – 93 (35,8 %), средний возраст $70,7 \pm 6,6$ года ($p = 0,44$).

Критерии включения в исследование: женщины и мужчины от 18 лет с ХСНсФВ; перенесенный инфаркт миокарда 1-го типа с 29-х суток до 6 месяцев; показатель по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 3–5 баллов; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе. Критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка; перенесенный инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев; перенесенный инфаркт миокарда 2–5 типов; показатель по ШРМ 1, 2, 6 баллов; хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии; гемодинамически значимые пороки сердца, врожденные пороки сердца; кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная); иммунодефицитные состояния; терминальная стадия хронической болезни почек (СКФ < 15 мл/мин / $1,73$ м²), печеночная недостаточность; дыхательная недостаточность I–III степени; онкологическая патология, проведение химиотерапии; прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, период лактации; сахарный диабет 1 типа и другие специфические типы сахарного диабета; тиреотоксикоз, гипотиреоз; психические расстройства, хронический алкоголизм; отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Участники были распределены на две клинические группы: основная группа ($n = 132$; средний возраст $64,7 \pm 7,3$ года, женщин – $68,3 \pm 6,8$ года, мужчин – $62,9 \pm 7,1$ года) – пациенты, которые прошли годичный курс медицинской реабилитации; группа сравнения ($n = 128$; средний возраст $66,0 \pm 9,8$ года, женщин – $72,9 \pm 5,5$ года, мужчин – $61,8 \pm 9,9$ года) – пациенты, которые самостоятельно отказались от проведения медицинской реабилитации и получали амбулаторное диспансерное наблюдение в поликлинике у врача-терапевта и/или врача-кардиолога.

В соответствии с дизайном исследование проведено в два этапа. На первом этапе пациентам выполнено комплексное обследование, включающее: оценку клинического статуса (сбор жалоб и анамнеза), данные объективного осмо-

тра (в том числе индекс массы тела, контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений); диагностику общеклинических (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на гормоны щитовидной железы, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических артерий, холтеровское мониторирование сердечного ритма при наличии нарушения ритма сердца) и специальных (NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, оценку качества жизни по опроснику EQ-5D, молекулярно-генетическое исследование) показателей. Анализ выбранных молекулярно-генетических маркеров с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs632793 гена *NPPB*, который кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и rs5065 гена *NPPA*, который кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide)), выполнен на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований в ИХБФМ СО РАН.

Для основной группы в стационарном отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» мультидисциплинарной командой разработана индивидуальная годовичная программа медицинской реабилитации на основе комплексной оценки состояния больного. Стационарный этап ($14,4 \pm 2,3$ дня) включал: физическую реабилитацию (аэробные тренировки, дыхательные упражнения); программы обучения пациентов (школа пациента, коррекция образа жизни); психологическую реабилитацию. Далее осуществлялось проспективное наблюдение обеих групп пациентов в течение 12 месяцев (до 01.12.2024). Клиническое течение заболевания оценивалось с помощью телефонных звонков и/или личного посещения пациента (через 3, 6, 9 и 12 месяцев), в случае летального исхода связь поддерживалась с родственниками. Пациентам основной группы после выписки из стационара помимо диспансерного наблюдения в поликлинике у врача-терапевта и/или врача-кардиолога проводилась коррекция медикаментозного и немедикаментозного лечения в рамках годовичной программы медицинской реабилитации.

На втором этапе исследования всем участникам было проведено повторное комплексное обследование (оценка клинического статуса, общеклинических и специальных показателей)

с оценкой «жестких» (случаи сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острых коронарных событий (включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию), необходимость проведения реваскуляризации миокарда (плановой и экстренной), эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), впервые выявленные нарушения сердечного ритма (фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП)), острые цереброваскулярные события (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), «мягких» конечных точек (фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН, стадия ХСН и качество жизни), комбинированной конечной точки (случаи кардиоваскулярной летальности, госпитализации по поводу ишемии миокарда, реваскуляризации миокарда, ОДСН, ФП/ТП, ОНМК).

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью программ Microsoft Excel 2010, SPSS Statistics 28.0.1.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. В случае распределения данных, отличного от нормального, рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах (%). При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга. При определении ассоциаций полиморфизмов генов использовался критерий χ^2 по Пирсону, метод отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивалось при помощи непараметрического H-критерия Краскела – Уолеса. При создании прогностической модели для статистической обработки данных использовался язык программирования R (версия 4.4.3). Отбор предикторов для построения прогностической модели осуществлялся с помощью логистической регрессии с LASSO-регуляризацией. Для оценки прогностических характеристик моделей (с включением и без включения фактора медицинской реабилитации) использовались следующие показатели: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, общая точность, площадь под ROC-кривой. Для сравнения дискриминативной способности двух моделей использовался тест Делонга для двух коррелированных ROC-кривых.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе больных ($n = 260$) выявлены следующие характеристики: преобладание мужчин (64,2 %), лиц старше трудоспособного возраста (56,1 %), стадия 1 ХСН (87,3 %) и II–III ФК ХСН по NYHA (92,7 %). Типичными жалобами являлись: снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка при физической активности, отеки нижних конечностей, ортопноэ. Отдельно стоит отметить высокий коморбидный фон изучаемой группы пациентов, индекс коморбидности Чарлсона составил 4,5. Среди коморбидной патологии определены: гипертоническая болезнь (ГБ) в 94,2 % случаев ($n = 245$), ФП – в 26,5 % ($n = 69$), хроническая болезнь почек (ХБП) 3а–4 стадии – у 33,5 % пациентов ($n = 87$), сахарный диабет 2 типа (СД2) – у 29,6 % ($n = 77$), ожирение – у 42,3 % ($n = 110$), приобретенные пороки сердца – в 12,7 % случаев ($n = 33$), атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у 65,8 % ($n = 171$), периферических артерий – у 18,8 % ($n = 49$), в анамнезе 19,2 % пациентов ($n = 50$) имелись указания на перенесенную коронавирусную инфекцию.

При молекулярно-генетическом тестировании участников ($n = 260$) с анализом ОНП rs632793 гена *NPPB* и ОНП rs5065 гена *NPPA* и оценкой ассоциаций с помощью метода отношения шансов получена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена *NPPA* с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 % ДИ 1,593–16,583, $p = 0,003$), в то время как анализ частоты генотипов rs632793 гена *NPPB* не показал статистических различий между группами. Результат анализа связей выбранных генетических маркеров с коморбидной патологией выявил достоверную ассоциацию генотипа T/C rs632793 гена *NPPB* с развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,442, 95 % ДИ 1,383–4,313, $p = 0,002$), а также условно-протективную роль генотипа C/C в развитии СД2 у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0,161, 95 % ДИ 0,037–0,696, $p = 0,006$).

Таким образом, при анализе молекулярно-генетических параметров у коморбидных больных с ХСНсФВ выявлено, что генотип G/G rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с развитием повторного ИМ ($p = 0,003$), генотип T/C rs632793 гена *NPPB* – с развитием ФП ($p = 0,002$).

При распределении пациентов на основную группу и группу сравнения по полу и возрасту, клинико-функциональной характеристике

ХСН (по стадиям, фенотипу, функциональному классу и длительности ХСН) и ПИКС (клиническому течению и локализации), коморбидности (индекс коморбидности составил 4,4 для основной группы, 4,6 для группы сравнения, $p = 0,96$), а также по объему рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии (РБМТ) статистически значимых различий не обнаружено. Предстадия ХСН зарегистрирована у 5,4 % ($n = 7$) пациентов основной группы и 5,5 % ($n = 7$) группы сравнения ($p = 0,95$), у 87,7 % ($n = 116$) больных основной группы определена ХСН 1-й стадии, в группе сравнения – 86,7 % ($n = 111$) ($p = 0,78$), ХСН 2-й стадии в основной группе выявлена у 6,8 % ($n = 9$) больных, в группе сравнения – 7,8 % ($n = 10$), $p = 0,76$. При объективном осмотре пациентов обеих групп определены следующие средние уровни таких параметров, как тест 6-минутной ходьбы для первой группы – ($277,3 \pm 42,1$) м, для второй – ($264,1 \pm 39,7$) м, $p = 0,81$. Распределение функциональных классов в основной группе произошло следующим образом: ФК I – 7,5 % ($n = 10$), ФК II – 49,2 % ($n = 65$), ФК III – 42,5 % ($n = 56$), ФК IV – 0,8 % ($n = 1$); в группе сравнения ФК I – 6,2 % ($n = 8$), ФК II – 43,8 % ($n = 56$), ФК III – 50,0 % ($n = 64$), ФК IV – не зарегистрирован. В первой группе ($n = 132$) по данным эхокардиографии на момент включения пациентов в исследование ФВ ЛЖ составила $56,0 \pm 3,0$ %, в группе сравнения – $57,8 \pm 4,0$ % ($p = 0,71$). У всех пациентов отмечалось повышение уровня натрийуретических пептидов (НУП), подтверждающее диагноз ХСН. При этом межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$): медианные значения составили 420 пг/мл [216; 1020] в первой группе и 429 пг/мл [225; 1036] во второй. При первичной оценке качества жизни в исследуемых группах зафиксированы низкие значения. Средний показатель по шкале EQ-5D составил $60,3 \pm 7,3$ балла в основной группе против $65,4 \pm 5,7$ балла в группе сравнения ($p = 0,58$), что исключает статистически значимую разницу между группами.

В рамках второго этапа исследования проведена повторная оценка клинико-функциональных и специальных параметров, анализ «мягких» и «жестких» конечных точек, также комбинированной конечной точки.

При оценке «мягких» конечных точек основной группы отмечается следующее: достоверное увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 128,1 м (на старте исследования $277,3 \pm 42,1$ м, через 12 месяцев: $405,4 \pm 35,6$ м, $p = 0,02$); улучшение функционального состояния (исходно ФК I выявлен у 7,5 % ($n = 10$),

через 12 месяцев 11,5 % ($n = 15$), $p = 0,28$; ФК II – 49,2 % ($n = 65$) против 62,3 % ($n = 81$), $p = 0,03$; ФК III – 42,5 % ($n = 56$) в отличие от 26,2 % ($n = 34$), $p = 0,01$; ФК IV – 0,8 % ($n = 1$) против 0 % ($n = 0$), $p = 0,32$); повышение ФВ ЛЖ на 9,3 % (в начале исследования $56,0 \pm 3,0$ %, через год: $65,3 \pm 3,6$ %, $p = 0,048$); повышение качества жизни на 22,2 балла (на старте $60,3 \pm 7,3$ и через 12 месяцев: $82,5 \pm 6,6$ баллов, $p = 0,02$); в то же время при оценке стадий ХСН исходно и через 12 месяцев статистически значимых различий не получено (предстадия ХСН у 7 (5,4 %) и 6 пациентов (4,6 %) соответственно ($p = 0,80$); стадия I ХСН – 116 (87,8 %) человек и 112 (86,2 %) больных ($p = 0,68$) соответственно; стадия 2 ХСН – 9 (6,8 %) больных и 12 (9,2 %) соответственно, $p = 0,47$).

При оценке «мягких» конечных точек группы сравнения выявлено статистически незначимое снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 8,8 м (на старте исследования $264,1 \pm 39,7$ м, через 12 месяцев $255,3 \pm 41,4$ м, $p = 0,87$); ухудшение функционального состояния (ФК I – 6,2 % ($n = 8$) исходно в отличие от 3,5 % ($n = 4$) пациентов через 12 месяцев, $p = 0,33$; ФК II – 43,8 % ($n = 56$) в сравнении 29,2 % ($n = 33$), $p = 0,02$; ФК III – 50 % ($n = 64$) по сравнению с 62,9 % ($n = 71$), $p = 0,05$; ФК IV – 0 % в отличие от 4,4 % ($n = 5$), $p = 0,02$); снижение ФВ ЛЖ на 10,8 % (в начале исследования: $57,8 \pm 4,0$ %, через год: $47,0 \pm 3,7$ %, $p < 0,001$); статистически незначимое снижение качества жизни на 12,2 балла (на старте: $65,4 \pm 5,7$ и через 12 месяцев: $53,2 \pm 4,9$ баллов, $p = 0,10$); при анализе распределения стадий ХСН исходно и через 12 месяцев статистически значимых различий не получено (предстадия ХСН регистрировалась у 7 (5,5 %) больных и 0,9 % ($n = 1$) соответственно ($p = 0,05$); стадия I ХСН – 111 (86,7 %) и 85 % ($n = 96$), соответственно ($p = 0,69$); стадия 2 ХСН – 10 (7,8 %) и 14,1 % ($n = 16$) исследуемых соответственно, $p = 0,11$).

Таким образом, проведение МР коморбидным больным ХСНсФВ статистически значимо приводит к улучшению функционального состояния в виде прироста дистанции по результату теста 6-минутной ходьбы ($p = 0,02$), увеличению количества пациентов со ФК II ХСН ($p = 0,03$) при одновременном уменьшении количества пациентов с ФК III ХСН ($p = 0,01$), увеличению ФВ ЛЖ ($p = 0,048$), повышению качества жизни ($p = 0,02$).

При оценке «жестких» конечных точек основной группы и группы сравнения отмечено, что в группе пациентов, которые отказались от

медицинской реабилитации, в 4,76 раза увеличивалась частота госпитализаций по поводу ОДСН (ОШ 4,762, 95 % ДИ 2,788–8,132, $p < 0,001$), вероятность комбинированной конечной точки – в 8,66 раза (ОШ 8,667, 95 % ДИ 4,888–15,366, $p < 0,001$) и возрастала вероятность смертельного годовичного исхода в 8,62 раза (ОШ 8,628, 95 % ДИ 1,931–38,545, $p < 0,001$) по сравнению с основной группой (табл. 1).

На основании полученных данных из первой группы в группу благоприятного исхода вошли 98 больных (лица мужского пола, $n = 71$, средний возраст $61,9 \pm 7,3$ года); лица женского пола – $n = 27$, средний возраст $67,9 \pm 6,4$ года), в группу неблагоприятного исхода вошли 34 больных (17 мужчин, средний возраст $67,1 \pm 5,2$ года; 17 женщин, средний возраст $69,0 \pm 7,1$ года). Из группы сравнения в группу благоприятного исхода вошли 47 пациентов (34 мужчины, средний возраст $59,2 \pm 8,8$ года; 13 женщин, средний возраст $69,3 \pm 6,9$ года), в группу неблагоприятного исхода – 81 пациент (45 мужчин, средний возраст $63,8 \pm 10,2$ года; 36 женщин, средний возраст $74,1 \pm 4,8$ года).

Далее проведен анализ факторов, которые повышали вероятность неблагоприятного и благоприятного исхода у коморбидных больных с ХСНсФВ как в основной группе, так и в группе сравнения. С благоприятным исходом достоверно ассоциирован I–II функциональный класс ХСН (ФК I–II) (в основной группе: ОШ 3,300; 95 % ДИ 1,460–7,461; $p = 0,003$; в группе сравнения: ОШ 2,439; 95 % ДИ 1,163–5,117; $p = 0,017$), так же имел тенденцию к связи с благоприятным исходом факт проведения реваскуляризации коронарных артерий (в первой группе: ОШ 4,222; 95 % ДИ 0,894–19,937; $p = 0,051$; во второй группе: ОШ 8,179; 95 % ДИ 0,450–148,532; $p = 0,056$). Достоверно увеличивали вероятность неблагоприятного годовичного исхода ХСНсФВ у коморбидных пациентов основной группы: женский пол (ОШ 2,630; 95 % ДИ 1,175–5,883; $p = 0,017$); ФК III ХСН (ОШ 2,908; 95 % ДИ 1,299–6,508; $p = 0,008$); ожирение I–III степени (ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$); передняя локализация ИМ (ОШ 2,320; 95 % ДИ 1,048–5,137; $p = 0,036$); приобретенный порок сердца в анамнезе (ОШ 3,975; 95 % ДИ 1,232–12,831; $p = 0,015$), ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$). В группе сравнения достоверно повышали вероятность неблагоприятного исхода в течение года: ФК III (ОШ 2,439; 95 % ДИ 1,163–5,117; $p = 0,017$); ожирение I–III степени (ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; $p = 0,032$); ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; $p = 0,017$).

Таблица 1

Оценка «жестких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год

Table 1

Evaluation of “hard” endpoints in patients of the main group and comparison group after one year

Показатель / Indicator	Группа МР+ / Group MR+ (n = 132)		Группа МР- / Group MR- (n = 128)		p	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI		p
	n	%	n	%			Нижняя граница / Lower limit	Верхняя граница / Upper limit	
Новый случай ИМ / New case of MI	3	2,2	3	2,3	0,97	1,032	0,204	5,210	0,970
Новый случай ОНМК / New case of stroke	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
Коронарная реваскуляризация (плановая и экстренная) / Coronary revascularization (planned and emergency)	6	4,5	4	3,1	0,55	1,476	0,407	5,358	0,552
Впервые ФП / New case of FP	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
ОДСН / ODSN	31	23,4	76	59,3	< 0,001	4,762	2,788	8,132	* < 0,001
Кардиоваскулярная летальность / Cardiovascular mortality	2	1,5	15	11,7	< 0,001	8,628	1,931	38,545	* 0,001
Комбинированная конечная точка / Combined endpoint	44	33,3	104	81,3	< 0,001	8,667	4,888	15,366	< 0,001

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; МР – медицинская реабилитация; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; p – уровень значимости; * – статистически значимо.

Note. MI – myocardial infarction; ACC – acute cerebrovascular accident; AF – atrial fibrillation; ADHF – acute decompensation of heart failure; MR – medical rehabilitation; CI – confidence interval; OR – odds ratio; p – significance level, * – statistically significant.

Таким образом, реализация годовой комплексной программы медицинской реабилитации у коморбидных пациентов с ХСНсФВ статистически значимо приводит к повышению процента лиц с благоприятным клиническим исходом (в основной группе: 74,2 %, n = 98; в группе сравнения: 36,7 %, n = 47, p < 0,001), при этом наличие коморбидной патологии, такой как ХБП 3а–4 стадии (в основной группе: ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; p = 0,010, в группе сравнения: ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; p = 0,017); ожирение I–III степени (в основной группе: ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; p = 0,006; в группе сравнения: ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; p = 0,032), статистически значимо увеличивает неблагоприятный исход у коморбидных пациентов с ХСНсФВ.

Анализ молекулярно-генетических показателей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходом через 12 меся-

цев (n = 260), выявил достоверную связь генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена *NPPA* (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; p = 0,035) и аллели G (ОШ 1,805, 95 % ДИ 1,159–2,813; p = 0,009) с повышенным риском развития неблагоприятного исхода у коморбидных больных с ХСНсФВ. Анализ частот генотипов rs632793 гена *NPPB* не выявил статистически значимых различий в распределении и расчете отношения шансов между группами благоприятного и неблагоприятного исхода. Сравнительный анализ полиморфизмов rs5065 (*NPPA*) и rs632793 (*NPPB*) не выявил статистически значимых ассоциаций с годовыми исходами в исследуемых группах (в основной группе (n = 132) и группе сравнения (n = 128)).

Таким образом, анализ молекулярно-генетических параметров показал, что генотип GG rs5065 гена *NPPA* статистически значимо ассоциирован с вероятностью возникновения не-

благоприятного годовичного исхода в 3,4 раза ($p = 0,035$), аллель G – в 1,8 раза ($p = 0,009$).

В ходе исследования, учитывая полученные результаты клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей коморбидных больных ХСНсФВ, разработана регрессионная логистическая модель вероятности снижения ФВ ЛЖ.

Для определения значимых предикторов развития снижения ФВ ЛЖ проведена логистическая регрессия с применением LASSO-регуляризации (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator).

График отражает зависимость среднего биномиального отклонения (ошибки классификации) от величины логарифма параметра λ . Минимум кривой соответствует наименьшей ошибке модели ($\lambda \approx 0,0245$), при которой достигается оптимальный баланс между сложностью модели и точностью прогноза. Вертикальными пунктирными линиями обозначены значения λ , дающие минимальную ошибку (левая линия), и более высокое значение (правая линия), при котором ошибка увеличивается не более чем на одно стандартное отклонение от минимальной. Таким образом, правая пунктирная линия показывает максимально допустимое упрощение модели (рис. 1).

Изначально для оценки взаимосвязей в анализ были включены 50 общеклинико-функциональных (пол, возраст, ЧТКА коронарных артерий, ГБ, ФП, СД 2 типа, ХБП, индекс массы тела, АД; эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, глюкоза капиллярной крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, калий, натрий, ТТГ, Т4, СРБ, сывороточное железо, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, холестерин (ХС) общий, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная, гликированный гемоглобин; конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), E/e' в покое, СДЛА, объем левого предсердия) и специальных (Nt-proBNP, результат теста 6-минутной ходьбы, rs5065, rs632793) показателей, а также факт проведения медицинской реабилитации. Переменные с ненулевыми коэффициентами β были интерпретированы как потенциально значимые и использовались для построения итоговой модели.

На основании отобранных признаков была построена полная логистическая регрессионная модель:

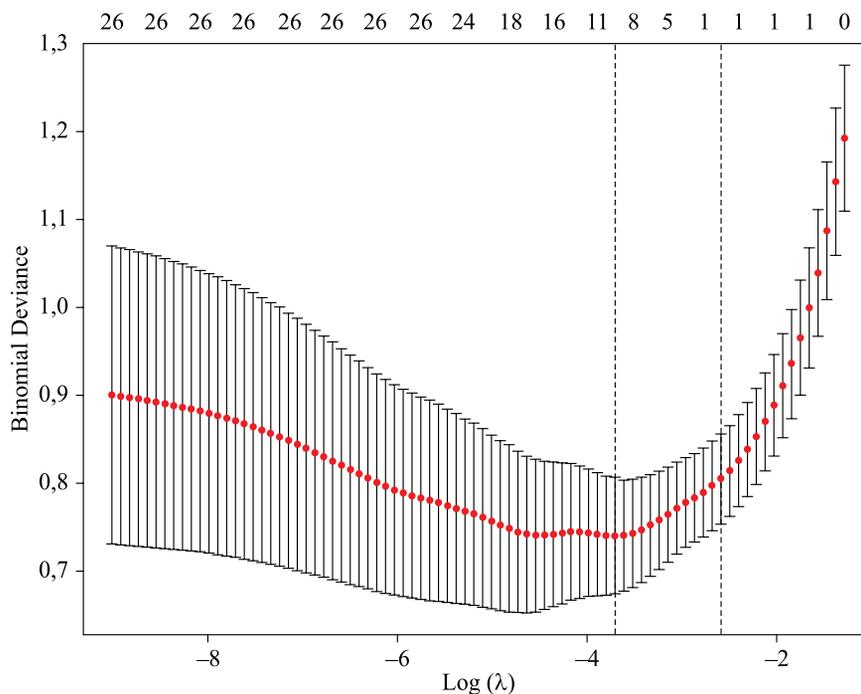


Рис. 1. Определение оптимального коэффициента регуляризации на основе кросс-валидации LASSO в группе коморбидных больных ХСНсФВ

Fig. 1. Determination of the optimal regularization coefficient based on LASSO cross-validation in a group of comorbid patients with CHFpEF

$$\text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k,$$

где: $\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right)$ – логарифм отношения шансов; X_k – значения предикторов; p – вероятность исхода (ФВЛЖ = 1); β_k – оцененные коэффициенты регрессии.

Коэффициенты модели интерпретировались как изменение логарифма отношения шансов при изменении соответствующего предиктора на одну единицу. В модель включены количественные (Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, КСО, объем левого предсердия), категориальные (rs5065_A>G: A/A, A/G, G/G; ХБП стадия: нет, стадия 2, стадия 3а, стадия 3б, стадия 4) и бинарные (факт проведения медицинской реабилитации) переменные. Данные переменные продемонстрировали ненулевые коэффициенты, что свидетельствует об их потенциальной ассоциации с ФВЛЖ.

На основании отобранных с помощью lasso-регуляризации предикторов были сформированы две модели логистической регрессии прогнозирования снижения ФВЛЖ: одна включала бинарную переменную «медицинская реабилитация» (далее – модель с реабилитацией), вторая – построена без учета данного фактора (модель без реабилитации). Производительность моделей оценивалась по параметрам чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity), положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV), общей точности (Accuracy) и площади под ROC-

кривой (AUC), рассчитанных в точке максимального значения индекса Юдена.

Сравнение дискриминативной способности двух моделей (с реабилитацией/без реабилитации) проводилось с помощью теста Делонга для двух коррелированных ROC-кривых. Статистическая значимость различий между AUC оценивалась на уровне $p < 0,05$, также определялся 95 % ДИ для разницы AUC.

В модели с включением фактора МР была достигнута более высокая чувствительность (94,4 % против 90,2 %) и специфичность (80,2 % против 73,2 %), а также преимущество по всем остальным параметрам, включая AUC (0,929 против 0,884, $p < 0,05$). Различие между AUC двух моделей оказалось статистически значимым.

Проведенный тест Делонга для сравнения двух коррелированных ROC-кривых показал значимое преимущество модели с реабилитацией: $Z = 3,2452$, $p = 0,0011$. 95 % ДИ для разницы AUC составил от 0,0178 до 0,0724, что подтверждает превосходство модели, учитывающей наличие медицинской реабилитации, в контексте прогнозирования риска снижения ФВЛЖ (рис. 2).

В результате сравнительного анализа производительности моделей было определено, что модель с оценкой факта проведения медицинской реабилитации продемонстрировала более высокие показатели.

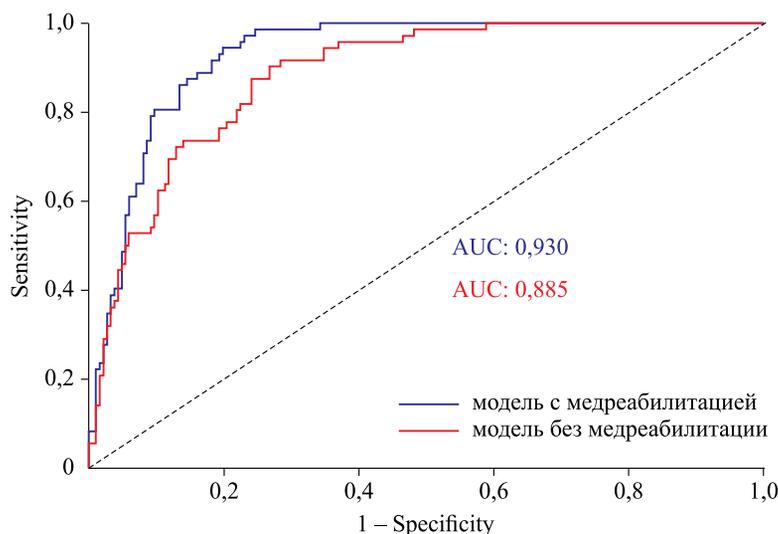


Рис. 2. График ROC-кривой моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных ХСНсФВ

Fig. 2. ROC curve graph of the probability models of left ventricular ejection fraction reduction in comorbid patients with CHFpEF

	А	В
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	Описание	Пример значения
3	rs5065_A>G	A/A
4	НУП, пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Нб	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛПВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объем ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Да
12	📌 Итоговая вероятность	1,04 %

Рис. 3. Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

Fig. 3. Interface for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group with possible medical rehabilitation

На заключительном этапе была построена итоговая логистическая модель, включающая клинико-функциональные, специальные и молекулярно-генетические параметры, а также факт проведения медицинской реабилитации

(рис. 3). Результаты оценки коэффициентов переменных, которые включены в итоговую модель, представлены в табл. 2.

Результаты анализа продемонстрировали, что отсутствие МР являлось наиболее значимым предиктором снижения ФВ ЛЖ. Среди клинико-функциональных показателей достоверно ассоциировались с риском снижения ФВ ЛЖ: Nt-proBNP, КСО, объем ЛП, ХБП 3а стадии. В то же время повышение уровня ХС ЛПВП, ТТГ и гемоглобина, а также наличие ХБП 3б и 4 стадий были связано с уменьшением вероятности снижения фракции выброса левого желудочка.

Вычисление вероятности снижения ФВ ЛЖ у коморбидных больных ХСНсФВ было запрограммировано в табличном процессоре Excel. В основе способа прогнозирования лежит уравнение логистической регрессии:

$$\text{logit}(p) = -5,290 - 0,894 \cdot (A/G) - 1,967 \cdot (G/G) + 0,00335 \cdot \text{НУП} + 0,956 \cdot (\text{ХБП } 2) + 1,452 \cdot (\text{ХБП } 3a) + 0,144 \cdot (\text{ХБП } 3б) - 0,794 \cdot (\text{ХБП } 4) - 0,00997 \cdot \text{Нб} - 0,121 \cdot \text{ТТГ} - 1,598 \cdot \text{ХС ЛПВП} + 0,0206 \cdot \text{КСО} + 0,0105 \cdot \text{Объем_ЛП} + 4,951 \cdot (\text{реаб} = \text{нет})$$

$$p(\text{снижение ФВ ЛЖ}) = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

коэффициенты которой получены по результатам анализа данных пациентов (см. табл. 2). Для

Таблица 2

Коэффициенты логистической регрессии в итоговой модели вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных с ХСНсФВ

Table 2

Logistic regression coefficients in the final model of the probability of a decrease in the left ventricular ejection fraction in comorbid patients with CHFpEF

Переменная / Variable	Коэффициент β / Coefficient β	Клиническая интерпретация (вероятности снижения ФВ ЛЖ) / Clinical interpretation (probability of decreased LVEF)
rs5065_A>G (A/G)	-0,89417	↓
rs5065_A>G (G/G)	-1,96684	↓
Nt-proBNP (пг/мл) / Nt-proBNP (pg/ml)	+0,00335	↑
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	-0,00996	↓
ТТГ (мМЕ/л) / TSH (mIU/L)	-0,12106	↓
ХС ЛВП (ммоль/л) / HDL-C (mmol/L)	-1,59769	↓
ХБП - 2 / СКД - 2	+0,95577	↑
ХБП - 3а / СКД - 3а	+1,45195	↑
ХБП - 3б / СКД - 3б	+0,14350	↑
ХБП - 4 / СКД - 4	-0,79385	↓
КСО (мл) / ESV (ml)	+0,02061	↑
Объем ЛП (мл/мл) / Volume of LP (ml/ml)	+0,01047	↑
Медицинская реабилитация (нет) / Medical rehabilitation (no)	+4,95095	↑
Константа / Intercept)	-5,28980	—

каждого введенного параметра значение умножается на соответствующий регрессионный коэффициент β , после чего все произведения суммируются с константой модели (intercept). Затем вычисляется значение логистической функции по формуле, описанной выше. Результат представляется в виде процента – это рассчитанная вероятность развития снижения ФВ ЛЖ у данного пациента.

Интерфейс вычислений отображен на рис. 3. Пользователь вводит значения в ячейки В4, В6-10 клинико-функциональных и специальных параметров в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (А/А, А/Г, Г/Г или генетическое исследование не проводилось), ХБП стадию (нет, 2, 3а, 3б, 4), факт проведения медицинской реабилитации (да/нет) из выпадающих списков конкретного пациента в ячейки В3, В5 и В11. Результат вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ через 12 месяцев рассчитывается автоматически и отображается в процентах в ячейки В12.

Для иллюстрации работы разработанного способа прогнозирования были введены данные пациента Б. из группы сравнения настоящего исследования (ФВ ЛЖ на момент включения в исследование составила 55 %). Рассчитанное значение вероятности снижения ФВ ЛЖ составило 59,72 % (рис. 4). Фактически через 12 месяцев у пациента Б. данный параметр снизился – ФВ ЛЖ составила 42 %, что говорит о хорошей точности прогнозирования разработанной модели. Стоит отметить, что в случае проведения комплексной медицинской реабилитации данному пациенту вероятность составит 1,04 % (см. рис. 3). Это подчеркивает важность проведения комплексной медицинской реабилитации коморбидным пациентам с ХСНсФВ.

Второй вариант использования прогностической модели является одностраничное веб-приложение, реализующее тот же алгоритм расчета вероятности снижения фракции выброса левого желудочка. Интерфейс разработан с использованием HTML, CSS (Bootstrap) и JavaScript. Пользователь вводит значения клинико-функциональных и специальных показателей в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (А/А, А/Г, Г/Г или генетическое исследование не проводилось), стадию ХБП и факт проведения МР (да/нет) из выпадающих списков. После нажатия кнопки «Рассчитать» на экране отображается полученная вероятность (в %) и ее графическая визуализация (кольцевая диаграмма). На рис. 5 и 6 показана вероятность снижения ФВ ЛЖ пациента Б. в

	А	В
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	Описание	Пример значения
3	rs5065_A>G	А/А
4	НУП, пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Нб	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛПВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объем ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Нет
12	📌 Итоговая вероятность	59,72 %

Рис. 4. Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения

Fig. 4. Interface for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group

зависимости от факта проведения медицинской реабилитации.

Таким образом, прогнозируемая вероятность снижения ФВ ЛЖ у коморбидных пациентов с ХСНсФВ определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем левого предсердия, ХБП и факт проведения МР. Разработанная нами и использованная в настоящем исследовании регрессионная логистическая модель была реализована в программном процессоре Excel и веб-приложении «Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка».

Обсуждение

По результатам настоящего исследования проведен комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, который позволил выявить значимые прогностические факторы у коморбидных больных с ХСНсФВ. Показано, что больные с ХСНсФВ характеризуются высоким коморбидным фоном (индекс коморбидности общей группы составил 4,5, основной группы – 4,4, группы сравнения – 4,6) с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний (ГБ) и метаболических нарушений (СД2, ожирение). Наблюдаемые результаты согласуются с современными научными данными, подтверждающими взаимосвязь между числом коморбидных состояний и прогрессированием

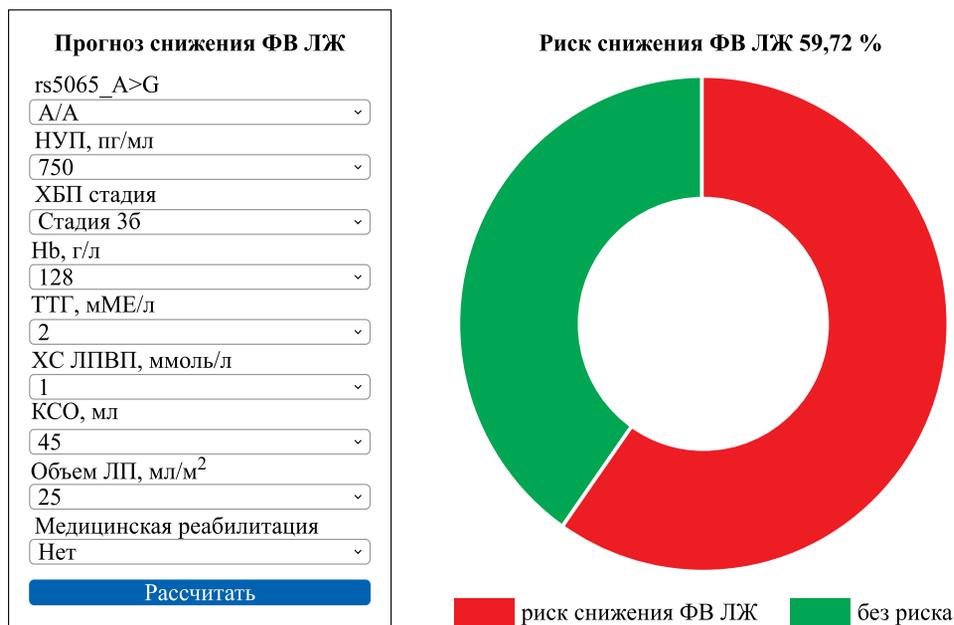


Рис. 5. Интерфейс Веб-приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения

Fig. 5. Interface of the web application for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group

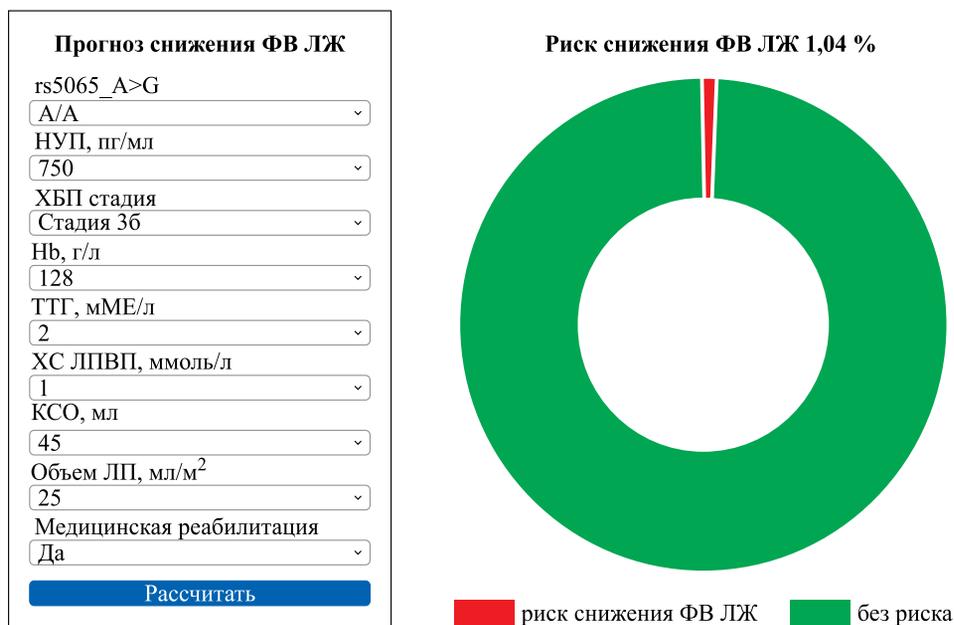


Рис. 6. Интерфейс Веб-приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

Fig. 6. Interface of the web application for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group with possible medical rehabilitation

ХСН. Согласно работам отечественных авторов, в структуре коморбидной патологии при ХСН преобладают следующие заболевания: ИБС – 55,4 %, ГБ – 22,5 %, аритмии – 13,5 %, СД – 31,5 %, ХБП – 31,1 % [16, 17], а также ряд авторов отмечает значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ХСНсФВ [18]. Международные исследования подтверждают высокий уровень коморбидности ($4,52 \pm 2,06$) с гендерными особенностями распределения патологии: у мужчин чаще отмечаются СД, ИБС и онкологические заболевания [19]. В рамках настоящего исследования при оценке влияния коморбидности пациентов с ХСНсФВ статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного годовичного исхода: ХБП 3а–4 стадии (в основной группе: ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$, в группе сравнения: ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; $p = 0,017$); ожирение I–III степени (в основной группе: ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$; в группе сравнения: ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; $p = 0,032$). В работе В. Хазова и соавт., которая посвящена изучению отдаленных исходов у пациентов с ХСН, также были получены сходные данные. Результаты показали, что у больных ХСНсФВ повышенная смертность от всех причин ассоциировалась с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², а также с более тяжелыми ФК ХСН (III–IV) [20]. Медицинская реабилитация играет ключевую роль в стабилизации состояния пациентов с ХСН, способствуя повышению качества жизни, снижению инвалидизации и сохранению трудоспособности. Согласно международным и отечественным исследованиям, комплексная реабилитация, включающая образовательные программы, физические тренировки и психологическую коррекцию, повышает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает качество жизни больных. Количество зарубежных публикаций, посвященных эффективности кардиореабилитации при ХСН, продолжает расти. Метаанализ клинических исследований (Кокрейновский обзор, 60 исследований, >8000 пациентов) подтвердил, что реабилитация снижает частоту госпитализаций, в том числе связанных с декомпенсацией ХСН, и улучшает ее клиническое течение [9]. В рамках метаанализа CROS II проведена оценка эффективности стандартизированных программ МР. Исследование включило 31 работу, среди которых три РКИ, девять проспективных контролируемых когортных исследований и 19 ретроспективных контролируемых когортных исследований. Общее количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 228 337 человек. Полученные данные

свидетельствуют о значительном снижении общей смертности среди участников кардиореабилитационных программ после перенесенных острых коронарных событий и хирургической реваскуляризации [21]. Количество российских исследований, посвященных оценке эффективности кардиореабилитации у пациентов с ХСН, остается ограниченным. Результаты отечественных исследований демонстрируют, что добавление 6-месячной программы физических тренировок к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН приводит к статистически значимому повышению толерантности к физической нагрузке: при II ФК наблюдается увеличение на $14,4 \pm 2,2$ % по данным велоэргометрии, при III ФК – на $24,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$). Также отмечается увеличение ФВ ЛЖ на 6,5 % у пациентов с III ФК и улучшение качества жизни на $28,4 \pm 3,8$ % через 6 месяцев наблюдения [22]. В рамках настоящего исследования реализована годовичная программа медицинской реабилитации для коморбидных пациентов ХСНсФВ, в результате которой продемонстрировано увеличение частоты благоприятного годовичного исхода (в основной группе: 74,2 %, $n = 98$; в группе сравнения: 36,7 %, $n = 47$, $p < 0,001$), повышение ФВ ЛЖ (исходно $56,0 \pm 3,0$ %, в динамике $65,3 \pm 3,6$ %, $p = 0,048$), улучшение ФК ХСН (ФК II: исходно 49,2 % ($n = 65$) и через 12 месяцев 62,3 % ($n = 81$), $p = 0,03$; ФК III: исходно 42,5 % ($n = 56$), через 12 месяцев 26,2 % ($n = 34$), $p = 0,01$, увеличение дистанции по результату теста 6-минутной ходьбы: исходно $277,3 \pm 42,1$ м и через 12 месяцев $405,4 \pm 35,6$ м, $p = 0,02$), повышении качества жизни пациентов (исходно $60,3 \pm 7,3$ балла и в динамике $82,5 \pm 6,6$ балла, $p = 0,02$), а также снижении риска летального исхода, частоты комбинированной конечной точки и количества повторных госпитализаций по поводу ОДСН. Данная научная работа открывает перспективы для внедрения новых клинических подходов в клинику внутренних болезней. В свою очередь исследование молекулярно-генетических маркеров также имеет важное значение для науки и практической медицины, позволяя раскрыть ключевые механизмы прогноза ХСН. В работе проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов rs5065 гена *NPPA* (кодирующего предсердный натрийуретический пептид), и rs632793 гена *NPPB* (кодирующего мозговой натрийуретический пептид). Количество научных публикаций, посвященных изучению ассоциаций данных вариантов нуклеотидной последовательности выбранных генов с течением и исходами ХСН, коморбинами заболевани-

ями, ограничено. Результаты международного когортного исследования, полученные методом многофакторного регрессионного анализа Кокса, продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь между полиморфизмами гена *NPPA* и частотой развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в сочетании с ФП [23]. Параллельно в другом исследовании установлено, что минорный аллель rs5065 гена *ANP* ассоциирован с повышенным риском развития острого коронарного синдрома и ухудшением прогноза у больных ишемической болезнью сердца [24]. В проведенной нами работе впервые проанализированы ассоциации rs5065 гена *NPPA* и rs632793 гена *NPPB* с коморбидной патологией, течением и прогнозом ХСНсФВ у коморбидных пациентов. Отмечено, что генотип G/G rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 % ДИ 1,593–16,583, $p = 0,003$), генотип T/C rs632793 гена *NPPB* ассоциирован с развитием ФП (ОШ 2,442, 95 % ДИ 1,383–4,313, $p = 0,002$), генотип GG rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с вероятностью неблагоприятного годовичного исхода (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$), аллель G в 1,8 раза (ОШ 1,805; 95 % ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$). На основании комплексного анализа клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей у коморбидных больных ХСНсФВ нами разработана и использована математическая модель прогнозирования снижения ФВ ЛЖ через 12 месяцев. Следует отметить, что в литературе крайне мало данных о подобных прогностических моделях для данной категории пациентов. Работа E.J. Cho et al. с выборкой > 6 млн человек (наблюдение 6 лет) продемонстрировала связь высокой вариабельности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) с риском развития ХСН, общей смертности, ФП и ИМ [25]. Другие исследования показали, что низкие уровни Nt-proBNP ассоциированы с меньшими изменениями по ЭхоКГ и лучшими клиническими исходами [26], а сниженные показатели ТТГ – с повышенным риском смертности [27].

Заключение

Проведение комплексной годичной медицинской реабилитации у коморбидных пациентов ХСНсФВ продемонстрировало статистически значимую ассоциацию с уменьшением риска летального исхода, снижением частоты комбинированной конечной точки, сокращением количества повторных госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности,

а также с повышением фракции выброса левого желудочка, улучшением функционального класса заболевания и повышением качества жизни пациентов по результатам годовичного наблюдения. При анализе клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей коморбидных больных ХСНсФВ определена высокая прогностическая значимость генотипа GG rs5065 гена *NPPA*, ХБП 3а–4 стадии, ожирения I–III степени в неблагоприятном годовичном исходе. Прогнозируемая вероятность снижения ФВ ЛЖ через 12 месяцев у коморбидных больных ХСНсФВ определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем ЛП, факт проведения медицинской реабилитации.

Список литературы / References

1. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovasc. Ther. and Prevention*, 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Шербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Kozioлова N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*, 2021; 61 (4): 4–14. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628]

3. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллехальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.З., Кобалава Ж.Д., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Барбараш О.Л., Виноградова Н.Г., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Космачева Е.Д., Невзорова В.А., Рейтблат О.М., Соловьева А.Е., Зорина Е.А. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (10): 5593. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5593 [Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zvartau N.Z., Kobalava Zh.D., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Tereshchenko S.N., Fomin I.V., Barbarash O.L., Vinogradova N.G., Duplyakov D.V., Zhironov I.V., Kosmachova E.D., Nevzorova V.A., Reitblat O.M., Solovieva A.E., Zorina E.A. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation “PRIORITET-CHF”: initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (10): 5593. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5593
4. Агеев А.А., Кожевникова М.В., Тюрина Д.А., Коробкова Е.О., Кондратьева Т.Б., Шестакова К.М., Москалева Н.Е., Маркин П.А., Хабарова Н.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. Предикторы ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. *Кардиология*, 2024; 64 (11): 106–116. doi: 10.18087/cardio.2024.11.n2794 [Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Tyurina D.A., Korobkova E.O., Kondratieva T.B., Shestakova K.M., Moskaleva N.E., Markin P.A., Khabarova N.V., Appolonova S.A., Belenkov Yu.N. Predictors of left ventricular remodeling in chronic heart failure of ischemic etiology. *Cardiology*, 2024; 64 (11): 106–116. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2024.11.n2794
5. Панарина А.Я., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (10): 5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. [Panarina A.Ya., Lifshits G.I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (10): 5906. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906
6. Yang Y., Zmuda J.M., Wojczynski M.K., Thyagarajan V., Christensen K., Svejkus R.K., Kuipers A.L.. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*, 2021; 16 (3): e0248726. doi: 10.1371/journal.pone.0248726
7. Figueiral M., Paldino A., Fazzini L., Pereira N.L. Genetic biomarkers in heart failure: from gene panels to polygenic risk scores. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2024; 21 (6): 554–569. doi: 10.1007/s11897-024-00687-5
8. Arvanitis M., Tampakakis E., Zhang Y., Wang W., Auton A.; 23 and Me Research Team; Dutta D., Glavaris S., Keramati A., Chatterjee N., Chi N.C., Ren B., Post W.S., Battle A. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 1122. doi: 10.1038/s41467-020-14843-7
9. Molloy C., Long L., Mordi I.R., Bridges C., Sagar V.A., Davies E.J., Coats A.J., Dalal H., Rees K., Singh S.J., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2024; 3 (3): CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub6
10. Ciuca-Pan M.A., Boulmpou A., Ileri C., Manzi G., Golino M., Ostojic M., Galimzhanov A., Busnatu S., Mega S., Perone F. Chronic heart failure and coronary artery disease: pharmacological treatment and cardiac rehabilitation. *Medicina*, 2025; 61: 211. doi: 10.3390/medicina61020211
11. Семаев С.Е., Щербаклова Л.В., Орлов П.С., Ивановщук Д.Е., Малютин С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов АРОЕ, СЕТР и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135 [Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhshneider E.V. Association of variants of the APOE, CETP genes and the chromosomal region 9P21.3 with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 121–135. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135
12. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4083. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
13. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2024. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (11): 6162. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
14. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076 [Russian Society of Cardiology. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
15. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024;

- 29 (9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease. 2024. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (9): 6110 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110
16. Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., Межонов Е.М., Сорокин Е.В., Принтс Ю.Ш., Жиров И.В., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области). *Consilium Medicum*, 2023; 25 (10): 685–692. doi: 10.26442/20751753.2023.10.202384 [Airapetian A.A., Lazareva N.V., Reitblat O.M., Mezhonov E.M., Sorokin E.V., Prints Yu.Sh., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N., Boytsov S.A. Comorbid conditions in patients with chronic heart failure (according to the registry of chronic heart failure in the Tyumen region). *Consilium Medicum*, 2023; 25 (10): 685–692. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2023.10.202384
 17. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Воронина Е.Н., Толмачева А.А. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*, 2024; 10 (4): 41–49. doi: 10.18565/therapy.2024.4.41-49 [Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Clinical, functional and molecular genetic features of patients with chronic heart failure. *Therapy*, 2024; 10 (4): 41–49. (In Russ.)].
 18. Жданкина Н.В., Абашева Е.В., Ляпина Ю.В. Клинико-демографические особенности сердечной недостаточности у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Мед. альманах*, 2023; 3 (76): 24–29. [Zhdankina N.V., Abasheva E.V., Lyapina Yu.V. Clinical and demographic features of heart failure in patients with multifocal atherosclerosis. *Medical Almanac*, 2023; 3 (76): 24–29. (In Russ.)].
 19. Figueiral M., Paldino A., Fazzini L., Pereira N.L. Genetic biomarkers in heart failure: from gene panels to polygenic risk scores. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2024; 21 (6): 554–569. doi: 10.1007/s11897-024-00687-5
 20. Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование. *Вестн. со-времен. клин. медицины*, 2023; 16 (5): 42–52. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52 [Khazova E.V., Bulashova O.V., Amirov N.B. Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study. *Bull. Modern Clinical Med.*, 2023; 16 (5): 42–52. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52
 21. Salzwedel A., Jensen K., Rauch B., Doherty P., Metzendorf M.I., Hackbusch M., Vuller H., Schmid J.P., Davos C.H. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 27 (16): 1756–1774. doi: 10.1177/2047487320905719
 22. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.*, 2025; 30 (1): 5950. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950 [Aronov D.M., Bubnova M.G. Efficiency of physical rehabilitation of patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2025; 30 (1): 5950. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950
 23. Pastori D., Carnevale R., Stanzione R., Nocella C., Cotugno M., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Valenti V., Biondi-Zoccai G., Schiavon S., Vecchio D., Versaci F., Frati G., Violi F., Volpe M., Pignatelli P., Rubattu S., Sciarretta S. T2238C atrial natriuretic peptide gene variant and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: A substudy from the ATHERO-AF cohort. *Int. J. Cardiol.*; 2021; 322: 245–249. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.077
 24. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L., Cotugno M., Marchitti S., Iaccarino G., Sirico G., di Castro S., Evangelista A., Lambrechts D., Sinnaeve P., de Bruyne B., van de Werf F., Janssens S., Fox K.A., Wijns W., Volpe M., Rubattu S. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 59 (20): 1763–1770. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.017
 25. Cho E.J., Han K., Lee S.P., Shin D.W., Yu S.J. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int.*, 2020; 40 (6): 1292–1302. doi: 10.1111/liv.14432
 26. Kondo T., Campbell R., Jhund P.S., Anand I.S., Carson P.E., Lam C.S.P., Shah S.J., Vaduganathan M., Zannad F., Zile M.R., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Low natriuretic peptide levels and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.*, 2024; 12 (8): 1442–1455.
 27. Xu Y., Derakhshan A., Hysaj O., Wildisen L., Itermann T., Pingitore A., Abolhassani N., Medici M., Kiemeny L.A.L.M., Rixsen N.P., Dullaart R.P.F., Trompet S., Durr M., Brown S.J., Schmidt B., Föhreger-Sakel D., Vanderpump M.P.J., Muendlein A., Drexel H., Fink H.A., Ikram M.K., Kavousi M., Rhee C.M., Bensenor I.M., Azizi F., Hankey G.J., Iacoviello M., Imaizumi M., Ceresini G., Ferrucci L., Sgarbi J.A., Bauer D.C., Wareham N., Boelaert K., Bakker S.J.L., Jukema J.W., Vaes B., Iervasi G., Yeap B.B., Westendorp R.G.J., Korevaar T.I.M., Völzke H., Razvi S., Gussekloo J., Walsh J.P., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P., Chaker L. Thyroid Studies Collaboration. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2023; 11 (10): 743–754. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00227-9

Сведения об авторах:

Юлия Дмитриевна Зимина, аспирант кафедры факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Анастасия Александровна Толмачева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya D. Zimina, postgraduate student of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Anastasiya A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

Статья поступила 27.06.2025

После доработки 05.08.2025

Принята к печати 23.08.2025

Received 27.06.2025

Revision received 05.08.2025

Accepted 23.08.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-289-295

Стресс-эхокардиография как инструмент для диагностики атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

О.В. Сурнина^{1,2}, И.А. Пономарева¹, Д.С. Зайцев¹, М.Ю. Сметанин¹, М.С. Сосновских¹,
И.Е. Ламонова¹, А.М. Седельников¹, Ю.Д. Ефремова², Д.Р. Осипов²

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики
«Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР»
426067, г. Ижевск, ул. Труда, 17

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Аннотация

Цель исследования: оценка потенциала стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. **Материал и методы.** В исследование 2024 г. было включено 1529 человек со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС). Всем пациентам выполнена стресс-ЭхоКГ с фармакологической (добутамин) или физической (велозергометр (ВЭМ), тредмил) нагрузкой для оценки состояния миокарда, перед началом исследования каждому пациенту проведено измерение уровня артериального давления с целью определения наличия гипертензии, 1212 из них (79,27 %) проведена коронарография. **Результаты.** У 53,83 % обследованных выявлена артериальная гипертензия разной степени. По результатам проведения стресс-ЭхоКГ, у 996 (65,17 %) пациентов получена положительная проба (отсутствие прироста сократимости), у 530 (53,21 %) из них были обнаружены стенозы коронарных артерий более 50 %. У большинства также наблюдалась диастолическая дисфункция левого желудочка (98,41 %). Нормальная диастолическая функция выявлена у 1,59 % обследованных, только 12 из них проведена коронарография, по результатам которой обнаружен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). На основании ROC-анализа точность метода составила 92,72 %, чувствительность – 93,81 %, специфичность – 72,02 %. **Выводы.** Стресс-эхокардиография продемонстрировала достаточно высокий уровень достоверности, чувствительности и специфичности, что свидетельствует о необходимости проведения данной процедуры всем пациентам с подозрением на ИБС со средней и высокой предстеновой вероятностью, чтобы снизить количество коронарографических исследований.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, коронарография, ишемическая болезнь сердца, стеноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Ефремова Ю.Д., e-mail: julia_efremova99@mail.ru

Для цитирования. Сурнина О.В., Пономарева И.А., Зайцев Д.С., Сметанин М.Ю., Сосновских М.С., Ламонова И.Е., Седельников А.М., Ефремова Ю.Д., Осипов Д.Р. Стресс-эхокардиография как инструмент для диагностики атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 288–295. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-289-295

Stress echocardiography as a tool for diagnosing atherosclerotic changes in the coronary arteries in patients with stable coronary heart disease

O.V. Surnina^{1,2}, I.A. Ponomareva¹, D.S. Zaitsev¹, M.Yu. Smetanin¹, M.S. Sosnovskikh¹,
I.E. Lamonova¹, A.M. Sedelnikov¹, Yu.D. Efremova², D.R. Osipov²

© Сурнина О.В., Пономарева И.А., Зайцев Д.С., Сметанин М.Ю., Сосновских М.С., Ламонова И.Е., Седельников А.М., Ефремова Ю.Д., Осипов Д.Р., 2025

¹ *The Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic
17, Truda st., Izhevsk, 426067, Russia*

² *Izhevsk State Medical Academy
281, Kommunarov st., Izhevsk, 426034, Russia*

Abstract

Evaluation of the capabilities of stress echocardiography (stress EchoCG) in predicting the presence of hemodynamically significant coronary artery stenoses. **Materials and methods.** The study included 1529 people with stable coronary heart disease (CHD). All patients underwent stress echocardiography with pharmacological (dobutamine) or physical (bicycle ergometer (BEM), treadmill) load to assess the condition of the myocardium, before the study, each patient had their blood pressure measured to determine the presence of hypertension. Some patients – 1212 (79.27 %) underwent coronary angiography. **Results.** Arterial hypertension of varying degrees was detected in 53.83 % of the examined patients. According to the results of stress echocardiography, 996 (65.17 %) patients had a positive test (no increase in contractility), coronary artery stenosis of more than 50% was detected in 530 (53.21 %) of them. The majority also had diastolic dysfunction of the left ventricle (98.41 %). Normal diastolic function was detected in 1.59 % of the examined patients, only twelve of them underwent coronary angiography, according to the results of which stenosis of the anterior interventricular branch was detected. The accuracy of the method was 92.72 %, sensitivity – 93.81 %, specificity – 72.02 %. **Conclusions.** Stress echocardiography has demonstrated a fairly high level of accuracy, sensitivity and specificity, which indicates the need to perform this procedure in all patients with suspected coronary heart disease with an average and high pre-test probability in order to reduce the number of coronary angiographic studies.

Keywords: stress echocardiography, coronary angiography, coronary heart disease, stenosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence. Efremova Yu.D., e-mail: julia_efremova99@mail.ru

Citation. Surnina O.V., Ponomareva I.A., Zaitsev D.S., Smetanin M.Yu., Sosnovskikh M.S., Lamonova I.E., Sedelnikov A.M., Efremova Yu.D., Osipov D.R. Stress echocardiography as a tool for diagnosing atherosclerotic changes in the coronary arteries in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 289–295. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-289-295

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время остается крайне распространенной патологией как в России, так и во всем мире. В немалой степени ее развитию способствует широкая заболеваемость атеросклерозом, который является основным предиктором развития ИБС ввиду сужения просвета сосудов при данном заболевании, в том числе коронарных артерий, что ведет к нарушению кровоснабжения миокарда. По данным Росстата, число умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) россиян в 2021 г. составило 933 986 человек, или 640,3 на 100 тыс. населения (38 % всех случаев смерти), причем из них на ИБС приходится больше половины (54,4 %) [1].

Столь высокий уровень заболеваемости ставит перед врачом важнейшую задачу – своевременное выявление пациентов со стабильной ИБС, а это в свою очередь обуславливает необходимость и актуальность разработки более совершенных методов диагностики [2, 3].

Одним из таких уникальных методов диагностики является стресс-эхокардиография, позволяющая одновременно проводить оценку работы сердца и регистрировать характер гемодинамических изменений, возникающих во время нагрузки (физической или фармакологической) без осуществления инвазивных процедур [4, 5].

Стресс-эхокардиография – метод диагностики, пользующийся успехом в кардиологических отделениях всего мира, в основном используемый для выявления скрытых ишемических изменений [4, 6, 7].

Одно из главных достоинств стресс-ЭхоКГ – это неинвазивность процедуры, которая позволяет данному методу обладать значительным преимуществом по отношению к коронарографии. Также широкому внедрению такого способа диагностики способствуют приемлемая стоимость исследования, безопасность, точность и сравнительно малое количество противопоказаний к проведению процедуры [1, 2, 5].

Цель исследования: оценка потенциала стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в про-

гнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Материал и методы

Исследование проведено в 2024 г. на базе медицинских организаций Министерства здравоохранения Удмуртской Республики: отделений ультразвуковой и функциональной диагностики БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», г. Ижевск; БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», г. Ижевск; БУЗ УР «Сарапульская районная больница МЗ УР», г. Сарапул; БУЗ УР «Воткинская районная больница МЗ УР», г. Воткинск; БУЗ УР «Можгинская районная больница МЗ УР», г. Можга; БУЗ УР «Игринская районная больница МЗ УР», пос. Игра; БУЗ УР «Увинская районная больница МЗ УР», пос. Ува. В него были включены 1529 пациентов в возрасте от 34 до 82 лет, из них 826 человек (54 %) – мужчины, 703 (46 %) – женщины. Все пациенты прошли стресс-эхокардиографию, 1212 (79,27 %) из них была проведена коронарография. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 790 от 22.09.2024). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение указанных видов вмешательств. Средний возраст обследованных составил 62 года. Данные о пациентах представлены в табл. 1. Все пациенты были разделены на группы по возрасту: 30–40 лет

(1,37 %), 40–50 лет (9,03 %), 50–60 лет (23,81 %), 60–70 лет (47,54 %), 70–80 лет (17,92 %) и 80–90 лет (0,33 %).

Перед началом исследования каждому пациенту проведено измерение уровня артериального давления. Артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска для возникновения атеросклероза, способствующего стенозированию артерий и, как следствие, появлению ИБС [8]. У 53,83 % исследуемых пациентов была обнаружена артериальная гипертензия разной степени (табл. 2).

Стресс-эхокардиография с нагрузкой

При проведении исследования врачи строго придерживались рекомендаций Европейской эхокардиографической ассоциации по стресс-эхокардиографии [9]. Пациентам проводилась стресс-ЭхоКГ с использованием одного из двух видов нагрузки: 348 человек (22,76 %) получили фармакологическую нагрузку (добутамин), 1181 человек (77,24 %) – физическую (ВЭМ или тредмил). Предпочтение отдавалось физической нагрузке ввиду ее физиологичности и хорошей переносимости пациентами [9]. Однако недостатком явилось снижение качества визуализации в связи с гипервентиляцией на пике пробы. Фармакологическая нагрузка была дана пациентам, имеющим помимо ИБС иные заболевания: ортопедические, неврологические, сосудистые и т.д., ставшие препятствием для выполнения пробы с физической нагрузкой.

Таблица 1

Возраст пациентов, прошедших стресс-ЭхоКГ и коронарографию

Table 1

Age of patients who underwent stress echocardiography and coronary angiography

Возраст, лет / Age, years	Количество прошедших стресс-эхокардиографию / Number of patients who underwent stress echocardiography, n	Количество прошедших коронарографию / Number of patients who underwent coronary angiography, n (%)
30–40	21	11 (52,38)
40–50	138	76 (55,07)
50–60	364	278 (76,37)
60–70	727	647 (89,00)
70–80	274	195 (71,17)
80–90	5	5 (100)
Итого:	1529	1212 (79,27)

Таблица 2

Количество пациентов с артериальной гипертензией по классификации уровней артериального давления, n (%)

Table 2

Number of patients with arterial hypertension according to classification of arterial pressure levels n (%)

Классификация уровней артериального давления / Classification of blood pressure levels	Количество чел. / Number of people, n (%)
Оптимальное / Optimal	116 (7,58)
Нормальное / Normal	290 (18,97)
Высокое нормальное / High normal	300 (19,65)
АГ 1-й степени / Grade 1 hypertension	422 (27,59)
АГ 2-й степени / Grade 2 hypertension	137 (8,97)
АГ 3-й степени / Grade 3 hypertension	0 (0)
Изолированная систолическая АГ / Isolated systolic hypertension	264 (17,24)

Недостатком для такого вида нагрузки является более высокий риск развития осложнений.

Исследование на вертикальном велоэргометре проводилось со ступенчатым увеличением нагрузки и одновременным выполнением стресс-ЭхоКГ. Каждая ступень длилась 3 минуты, по истечении которых производилось увеличение нагрузки на 25 Ватт.

При выполнении тредмил-теста имело место затруднение мониторинга, в связи с чем ЭхоКГ проводилась сразу после прекращения нагрузки (не позднее одной минуты после ее окончания). Такая методика обследования становится возможной благодаря длительному сохранению нарушений локальной сократимости после окончания нагрузки [9].

В ходе проведения пробы с добутином пациенту непрерывно вводился препарат, начиная с 5 мкг/кг/мин и увеличением его дозы через каждые 3 минуты (до 10, 20, 30, 40 мкг/кг/мин).

Измерения проводились на разных ступенях нагрузки: через 1 ступень было проведено 526 человек (34,39 %), 2 – 380 человек (24,87 %), 3 – 574 человека (37,57 %), 4 – 49 человек (3,17 %).

Для визуализации сократимости левого желудочка применялись ультразвуковые системы SIEMENS ACUSON SC2000 с секторным фазированным датчиком 4P1 на частоте 1–4 МГц, SIEMENS ACUSON CV70 с широкополосным секторным датчиком P4-2 на частоте 2–4 МГц, PHILIPS EPIQ 7 с секторным фазированным датчиком S5-1 на частоте 1–5 МГц. Регистрировались изображения в парастернальных позициях по длинной и короткой осям, в апикальной двух- и четырехкамерной.

Результаты

Результаты исследования оценивались по трем критериям: клиническому, электрокардиографическому и эхокардиографическому.

Клиническим критерием положительной пробы является типичный приступ стенокардии, электрокардиографическим – депрессия сегмента ST \geq 1 мм, эхокардиографическим – возникновение или усиление нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка более чем в двух сегментах. По результатам проведения стресс-эхокардиографии у 996 пациентов (65,17 % обследованных) получена положительная проба, что свидетельствует о наличии переходящей ишемии миокарда. При этом коронарографию прошли только 79,27 % из всех исследуемых, у части из них обнаружены стенозы коронарных артерий более 50 %.

Группа пациентов была разделена на подгруппы с положительной пробой (отсутствие прироста сократимости) – 996 человек (65,15 %, 95 % ДИ) и с отрицательной пробой – 533 человека (34,85 %, 95 % ДИ). В ходе проведения исследования серьезных осложнений ни у кого из пациентов не возникло.

Сопоставление данных стресс-эхокардиографии и коронарографии

1212 пациентам (79,27 %) была проведена селективная коронароангиография радиальным доступом. Всем пациентам с положительным ишемическим тестом была проведена коронарография, у большинства из них обнаружены стенозы коронарных артерий (КА) (более 50 %). Из пациентов, имевших отрицательную пробу, коронарография была проведена 501 пациенту (94 %), у 35 из них (7 %) обнаружены стенозы КА более 50 %. Результаты коронарографии представлены в табл. 3.

У 1505 пациентов (98,41 %) в ходе проведения стресс-ЭхоКГ была обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) (табл. 4). В норме скорость трансмитрального

Таблица 3

Наличие стенозов коронарных артерий у пациентов с положительной пробой по стресс-ЭхоКГ

Table 3

Presence of coronary artery stenosis in patients with a positive stress echocardiography test

Положительная проба с коронарографией / Positive test and coronary angiography	Количество чел. / Number of people, n (%)
Стенозирование более 50 % / Stenosis more than 50 %	530 (53,21)
Менее 50 % / Less than 50 %	181 (18,17)

Таблица 4

Оценка диастолической функции левого желудочка при стресс-ЭхоКГ

Table 4

Assessment of diastolic function of the left ventricle during stress echocardiography

Диастолическая функция левого желудочка / Left ventricular diastolic function	Количество чел. / Number of people, n (%)
Диастолическая дисфункция левого желудочка / Left ventricular diastolic dysfunction	1505 (98,41)
Нормальная диастолическая функция левого желудочка / Normal left ventricular diastolic function	24 (1,59)

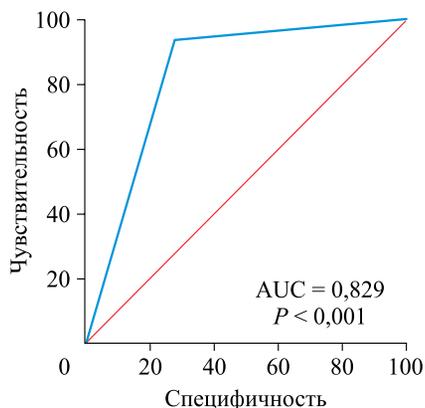
потока (E) и скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') увеличиваются пропорционально, поэтому отношение E/e' остается < 15 в покое и при нагрузке. Критерием ДДЛЖ является доплеровское соотношение E/e' ≥ 15 на любой ступени нагрузки. Точность диагностики существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с [10, 11]. Нормальная диастолическая функция выявлена лишь у 1,59 % обследованных. При этом только 12 из этих пациентов прошли коронарографию, по результатам которой у них обнаружены стенозы ПМЖВ.

Для обработки данных использована программа MedCalc (v. 22.005-64bit). Статистический анализ включал в себя расчет 95%-х доверительных интервалов (ДИ) для статистически значимых коэффициентов. Для определения диагностической значимости стресс-ЭхоКГ в оценке стеноза коронарных артерий применен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности использованного метода, а также площади под кривой (AUC) с 95 % ДИ.

При проведении ROC-анализа с целью выявления чувствительности и специфичности стресс-эхокардиографии в отношении оценки стеноза КА установлено, что достоверность метода составляет 92,72 %, чувствительность – 93,81 %, специфичность – 72,02 %, $p < 0,001$ (рисунок).

Обсуждение

Исследование показало, что стресс-эхокардиография демонстрирует достаточно вы-



Кривая ROC-анализа для оценки чувствительности и специфичности стресс-ЭхоКГ

ROC analysis curve for assessing the sensitivity and specificity of stress echocardiography

сокую диагностическую точность в выявлении стенозов коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС. Это доказывает целесообразность использования стресс-ЭхоКГ в качестве первого неинвазивного визуализирующего метода при диагностике ИБС, что соответствует современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с данной патологией [7]. У некоторых пациентов с отрицательной пробой при проведении коронароангиографии были обнаружены гемодинамически значимые стенозы, однако их доля составила всего 7 %, при этом стоит учитывать, что некоторые факторы, например ожирение и заболевания легких, могут снижать точность исследования путем затруднения визуализации [9, 10]. Исходя из этого, можно сказать, что проведение инвазивных методов исследования пациентам с отрицательной нагрузочной пробой в большинстве случаев не является целесообразным и лишь подвергает пациента дополнительному риску, связанному с возможными осложнениями [13, 14].

У части исследуемых была обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка. Одним из главных провоцирующих факторов для развития ДДЛЖ является наличие артериальной гипертензии [10]. У таких больных диастолическая дисфункция формируется несколькими путями: через замедление расслабления, за счет повышения остаточного напряжения кардиомиоцитов, через фиброз миокарда [11]. Всего обследованных, страдающих разными формами АГ, 823 (53,83 %), при этом все они входят в группу пациентов, имеющих ДДЛЖ.

В целом, стресс-эхокардиография является высокоинформативным, недорогим и безопасным методом, который заслуживает широкого внедрения при диагностике ИБС у всех пациентов, не имеющих противопоказаний к данному виду исследований.

Заключение

У большинства пациентов со стенозом коронарных артерий более 50 % была получена положительная проба по стресс-ЭхоКГ (нарушение прироста сократимости), по которой можно сделать вывод о переходящем нарушении кровоснабжения миокарда. Высокие показатели достоверности (92,72 %), чувствительности (93,81 %) и специфичности (72,02 %) стресс-эхокардиографического исследования с нагрузкой свидетельствуют о необходимости проведения данной процедуры всем пациентам с подозрением на ишемическую болезнь сердца со средней и высокой предстесовой вероятностью, чтобы снизить количество коронарографических

исследований, так как данный вид процедур, в отличие от стресс-ЭхоКГ, является инвазивным и сопровождается осложнениями, в том числе жизнеопасными. Согласно результатам исследования, проведение стресс-ЭхоКГ может уменьшить количество проводимых коронароангиографических исследований.

Список литературы / References

1. Каландаров Д.М. Современные возможности стресс-эхокардиографии в обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца. *Экономика и социум*, 2021; 6: 78–96. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10244 [Kalandarov D.M. Modern possibilities of stress echocardiography in examination of patients with ischemic heart disease. *Economy and Society*, 2021; 6: 78–96. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10244
2. Donal E., Panis V., Kosmala W. Exercise stress echocardiography: a great tool that can be adapted to the clinical question? *Open Heart*, 2021; 8 (1): 1–2. doi: 10.1136/openhrt-2021-001641
3. Иванов С.И., Алехин М.Н. Практическое применение неинвазивных функциональных показателей левого желудочка при стресс-эхокардиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2023; 16 (1): 12–16. doi: 10.17116/kardio20231601112 [Ivanov S.I., Alekhin M.N. Practical application of non-invasive left ventricular functional parameters in diagnosis of stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 2023; 16 (1): 12–16. (In Russ.)]. doi: 10.17116/kardio20231601112
4. Cotrim C.A., Cafè H., João I., Cotrim N., Guardado J., Cordeiro P., Cotrim H., Baquero L. Exercise stress echocardiography: Where are we now? *World J. Cardiol.*, 2022; 14 (2): 64–82. doi: 10.4330/wjcv.14.i2.64
5. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В., Лопухова В.В., Саидова М.А., Карпов Ю.А. Стресс-эхокардиография в оценке отдаленных исходов после чрескожных коронарных вмешательств у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиология*, 2017; 57 (7): 13–19. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10001 [Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina U.V., Lopukhova V.V., Saidova M.A., Karpov Yu.A. Stress echocardiography in the assessment of long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary heart disease. *Cardiology*, 2017; 57 (7): 13–19. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10001
6. Hirasawa K., Izumo M., Akashi Y.J. Stress echocardiography in valvular heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1233924. doi: 10.3389/fcvm.2023.1233924
7. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2024. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6110> [Clinical practice guidelines “Stable coronary artery disease”. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6110> (In Russ.)].
8. Dong L., Liu J., Qin Y., Yang W.J., Nie L., Liu H.N., Hu Q.H., Sun Y., Cao W.Y. Relationship between ambulatory arterial stiffness index and the severity of angiographic atherosclerosis in patients with H-type hypertension and coronary artery disease. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2023; 45 (1): 2228517. doi: 10.1080/10641963.2023.2228517
9. Клинические рекомендации «Стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов ЕЭА». 2013. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/stress_aeho_2013.pdf [Clinical practice guidelines “Stress echocardiography: the agreed opinion of the EEA experts”. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/stress_aeho_2013.pdf (In Russ.)].
10. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Гальявич А.С., Гилляревский С.Р., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Митьков В.В., Потехина А.В., Простакова Т.С., Рыбакова М.К., Саидова М.А., Хадзегова А.Б., Чернов М.Ю., Юшук Е.Н., Бойцов С.А. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, разработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). *Кардиология*, 2020; 60 (12): 48–63. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1219 [Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Gilyarevskiy S.R., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Mitkov V.V., Potekhina A.V., Prostakova T.S., Rybakova M.K., Saidova M.A., Khadzegova A.B., Chernov M.Yu., Yuschuk E.N., Boytsov S.A. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (RE-UDM). *Cardiology*, 2020; 60 (12): 48–63. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
11. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc. Ultrasound*, 2005; 3: 9. doi: 10.1186/1476-7120-3-9
12. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*, 2017; 57 (S2): 367–382. doi: 10.18087/cardio.2393 [Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Cardiology*, 2017; 57 (S2): 367–382. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2393

13. Dehghani P., Culig J., Patel D., Kraushaar G., Schulte P. Arteriovenous fistula as a complication of transradial coronary angiography: a case report. *J. Med. Case Reports*, 2013; 7 (21): 1–4. doi: 10.1186/1752-1947-7-21
14. Ситько И.Г., Базанов И.С., Молохоев Е.Б., Руденко Б.А., Локшина М.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н. Осложнения в месте доступа после чрескожных коронарных вмешательств: сравнение мануальной компрессии и клиппирующих закрывающих устройств для достижения гемостаза. *Клин. медицина*, 2020; 98 (5): 349–355. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-349-355 [Sitko I.G., Bazanov I.S., Molokhiov E.B., Rudenko B.A., Lokshina M.V., Zakaryan N.V., Ardashev V.N. Complications in places of percutaneous coronary interventions: comparison of manual compression and clip application devices to achieve hemostasis. *Clinical Medicine*, 2020; 98 (5): 349–355. (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-349-355

Сведения об авторах:

Ольга Владимировна Сурнина, д-р мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, врач ультразвуковой диагностики, зав. отделением ультразвуковой диагностики, Ижевск, Россия, ORCID: 0000-0002-9538-1808

Инга Альгимантасовна Пономарева, врач ультразвуковой диагностики, Ижевск, Россия

Дмитрий Сергеевич Зайцев, врач ультразвуковой диагностики, Ижевск, Россия

Михаил Юрьевич Сметанин, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, Ижевск, Россия

Максим Станиславович Сосновских, врач функциональной диагностики, Ижевск, Россия

Ирина Евгеньевна Ламонова, врач функциональной диагностики, Ижевск, Россия

Александр Михайлович Седельников, врач функциональной диагностики, Ижевск, Россия

Юлия Дмитриевна Ефремова, студент факультета лечебное дело, Ижевск, Россия, ORCID: 0009-0000-2313-8289, e-mail: julia_efremova99@mail.ru

Даниил Русланович Осипов, студент факультета лечебное дело, Ижевск, Россия, ORCID: 0009-0006-4489-2970

Information about the authors:

Olga V. Surnina, doctor of medical sciences, associate professor of the department of topographic anatomy and operative surgery, ultrasound diagnostic doctor, head of ultrasound diagnostic department, Izhevsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9538-1808

Inga A. Ponomareva, ultrasound diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Dmitry S. Zaitsev, ultrasound diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Mikhail Yu. Smetanin, candidate of medical sciences, ultrasound diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Maksim S. Sosnovskikh, functional diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Irina E. Lamonova, functional diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Aleksandr M. Sedelnikov, functional diagnostic doctor, Izhevsk, Russia

Yulia D. Efremova, student of the faculty of general medicine, Izhevsk, Russia, ORCID: 0009-0000-2313-8289, e-mail: julia_efremova99@mail.ru

Daniil R. Osipov, student of the faculty of general medicine, Izhevsk, Russia, ORCID: 0009-0006-4489-2970

Статья поступила 23.07.2025

После доработки 20.08.2025

Принята к печати 14.09.2025

Received 23.07.2025

Revision received 20.08.2025

Accepted 14.09.2025



Кардиометаболические факторы риска и остеопоротические переломы у лиц старше 50 лет (Новосибирск)

Е.С. Мазуренко, О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, А.О. Диреев, В.Н. Чурсина, С.К. Малютина

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель — изучить ассоциации кардиометаболических факторов риска (КФР) и остеопоротических переломов (ОП) у лиц старше 50 лет (Новосибирск). **Материал и методы.** Проведен анализ данных, полученных в российской части международного проекта НАРИЕЕ (Новосибирск, 2003—2005 гг.). В настоящий анализ включено 7363 мужчин и женщин 50—69 лет. Проведены сбор информации о частоте ОП за последние 12 месяцев при помощи структурированного опросника, оценка социально-демографических параметров и КФР (ожирение, гипергликемия, дислипидемия, продолжительность менопаузы у женщин, привычка табакокурения, потребление алкоголя), прием заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Выполнен анализ ассоциаций КФР с шансом ОП. **Результаты.** Частота ОП за последние 12 месяцев составила 3,6 % (3,2 % у мужчин и 4,0 % у женщин, $p = 0,074$). Шанс ОП у мужчин увеличивался при повышении артериального давления (АД), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови, потреблении этанола более 30 г за один прием и уменьшался при увеличении индекса массы тела (ИМТ). У женщин шанс перелома увеличивался при курении в настоящее время, увеличении длительности постменопаузы, уменьшался с увеличением уровня триглицеридов (ТГ) независимо от других факторов. **Заключение.** Среди обследованных лиц старше 50 лет выявлена синдемия КФР в отношении связи с ОП: у мужчин шанс ОП возрастал при увеличении уровней АД и ХС ЛПВП в крови, потреблении этанола более 30 г за один прием и уменьшался при увеличении ИМТ; у женщин шанс перелома увеличивался при курении в настоящее время, увеличении длительности постменопаузы и уменьшался с увеличением уровня ТГ независимо от других факторов. Полученные данные позволяют говорить о существенных связях ХНИЗ с ОП.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротический перелом, липидный обмен, кардиометаболические факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Анализ кардиометаболических факторов поддержан грантом РФФИ № 24-015-00433. Исследование остеопоротических переломов поддержано бюджетной темой НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № FWNР 2024-0002.

Вклад авторов. Мазуренко Е.С. — обработка материала, анализ полученных данных и написание текста статьи; Рымар О.Д. — научное руководство проводимого исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи; Щербакова Л.В. — формирование электронной базы данных, статистический анализ данных; Диреев А.О. — сбор материала; Чурсина В.Н. — обзор литературы; Малютина С.К. — координация популяционного скрининга в г. Новосибирске и научное руководство проводимого исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность организаторам, координаторам, исполнителям проекта НАРИЕЕ и коллективу скрининг-центра НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспонденту РАН Ю.И. Рагино за организацию проведения биохимических исследований.

Автор для переписки. Мазуренко Е.С., e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Для цитирования. Мазуренко Е.С., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Диреев А.О., Чурсина В.Н., Малутина С.К. Кардиометаболические факторы риска и остеопоротические переломы у лиц старше 50 лет (Новосибирск). *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 296–308. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-296-308

Cardiometabolic risk factors and osteoporotic fractures in people aged over 50 years (Novosibirsk)

E.S. Mazurenko, O.D. Rymar, L.V. Shcherbakova, A.O. Direev, V.N. Chursina, S.K. Malyutina

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Aim. To study the associations between cardiometabolic risk factors (CRF) and osteoporotic fractures (OF) in a population sample aged over 50 years. **Materials and methods.** The cross-sectional study was based on Russian part of the HAPIEE Project (Novosibirsk, 2003–2005). This analysis included 7363 men and women 50–69 years old. We collected information on the OF over the past 12 months using a standard questionnaire, we assessed socio-demographic parameters and the main CRF (obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, menopause duration in women, smoking, alcohol consumption), and taking of hormone replacement therapy in postmenopausal women. The analysis of associations between CRF and the chance of OF was performed. **Results.** The frequency of OF over the past 12 months was 3.6 % (3.2 % in men and 4.0 % in women, $p = 0.074$). The risk of fracture was directly associated with blood pressure, HDL cholesterol, and ethanol consumption of more than 30 g per 1 session, and it was inversely associated with BMI among men. In women, the chance of a fracture was directly associated with current smoking, an increase in the menopause duration and inversely associated with TG level independent of other factors. **Conclusion.** Among the examined persons over 50 years of age, we revealed the syndemia of CRF in relation to OF risk in men, the chance of OF has positive association with an increase of blood pressure and HDL-C levels, ethanol consumption of more than 30 g per session and negative association with BMI value; in women, the chance of fracture positively associated with current smoking, postmenopausal duration, and negatively associated with TG level, regardless of other factors. The data obtained make it possible to speak of significant links between CRF and OF.

Keywords: osteoporosis, osteoporotic fractures, lipid metabolism, cardiometabolic risk factors.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. Analysis of cardiometabolic factors is supported by RSF grant 24-15-00433. The study of osteoporotic fractures was carried out within the budget project FWNR 2024-0002.

Contribution of the authors. Mazurenko E.S. – material processing, data analysis and writing the article; Rymar O.D. – scientific supervision of the study, data analysis, writing the article and editing the manuscript; Shcherbakova L.V. – formation of an electronic database, statistical data analysis; Direev A.O. – data collection; Chursina V.N. – literature review; Malyutina S.K. – coordination of population screening in Novosibirsk and scientific supervision of the study, data analysis, editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication;

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the organizers, coordinators, executors of the HAPIEE project and the staff of the screening center of the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology, branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Yu.I. Ragino for organizing the biochemical studies.

Correspondence. Mazurenko E.S., e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Citation. Mazurenko E.S., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Direev A.O., Chursina V.N., Malyutina S.K. Cardiometabolic risk factors and osteoporotic fractures in people aged over 50 years (Novosibirsk). *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 296–308. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-296-308

Введение

Невзирая на то, что долголетие является достижением человечества, проблема накопления кардиометаболических факторов риска (КФР) в пожилом возрасте становится все более актуальной. По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз приобретает масштабы эпидемии и должен быть отнесен к числу социально значимых проблем здравоохранения многих стран, в том числе и Российской Федерации [1]. Ежегодно во всем мире происходит более 8,9 миллионов ОП [2]. В Российской Федерации 14 млн. человек страдают остеопорозом, еще 20 млн. имеют остеопению и, следовательно, высокий риск ОП [1]. В Новосибирске, по данным популяционного исследования в возрасте 55–84 лет также выявлена высокая частота ОП дистального отдела предплечья (ДОП) – 3,9 % [3, 4].

Существенные доказательства связывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз, но механизмы общности их патогенеза у пожилых людей остаются дискутабельными. Известно, что ССЗ ассоциированы с повышенным риском переломов бедра [5], аналогичным образом, было показано, что низкая костная масса у женщин связана с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых событий [6]. Неблагоприятные липидные профили являются основными причинами атеросклероза, ССЗ и могут влиять на здоровье костей и риск ОП через множество механизмов, включая окислительный стресс, усиление системного воспаления, снижение кровоснабжения костей и изменения в ремоделировании костной ткани [7]. Известно, что сахарный диабет (СД) также является фактором риска перелома шейки бедра. Недавние исследования показали, что микроструктурные изменения костной ткани более заметны среди лиц с СД, имеющих микрососудистые осложнения [8, 9], в частности, по нашим данным выявлена коморбидность сахарного диабета 2 типа (СД2), осложненного диабетической ретинопатией, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата у пожилых [10].

В этой связи актуальным являются изучение ассоциаций КФР, таких как: ожирение, дислипидемия, гипергликемия, табакокурение, потребление алкоголя, артериальная гипертензия (АГ) с развитием ОП. Исследований по этому вопросу на популяционном уровне России не проводилось.

Цель исследования – изучить ассоциации КФР и ОП у лиц старше 50 лет (Новосибирск).

Материал и методы

В 2003–2005 гг. в рамках одномоментного исследования в российской части международного проекта HAPIEE обследована репрезентативная выборка жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет – 9360 человек (мужчин – 45,6 %, женщин – 54,9 %). Объем выборки определен протоколом международного проекта HAPIEE [11]. Исследование проводилось в скрининг-центре НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

В настоящий анализ вошли мужчины и женщины 50–69 лет ($n = 7363$), среди женщин включали только находящихся в постменопаузе (средняя длительность $12,2 \pm 7,2$ года). Исключались лица, которым не были определены значения биохимических показателей крови ($n = 156$), лица моложе 50 лет ($n = 1581$), женщины в репродуктивном периоде ($n = 260$).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (название с 2017 г. НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) (протокол № 1 от 14.03.2002). Все участники подписали информированное согласие.

Всем лицам, включенным в исследование, при помощи структурированных опросников проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>) проведены оценка социально-демографических данных, сбор информации о распространенности переломов за последние 12 месяцев на момент исследования, оценка медицинской истории и лечения СД2, основных КФР (ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), гипергликемия, дислипидемия, продолжительность менопаузы у женщин, привычка табакокурения, потребление алкоголя), прием заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе.

Проведены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) с расчетом ИМТ). Рост и массу тела измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартных ростомере с точностью 0,5 см и рычажных весах, прошедших метрологический контроль (точность измерения составляла 0,1 кг). Индекс массы тела вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД. Артериальную гипертензию диагностировали при уровнях систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД)

≥ 90 мм рт. ст. (ESC, 2018) и у лиц, имеющих нормальные значения АД на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель до настоящего обследования.

Опросник по курению включал информацию о табакокурении в настоящее время одной и более сигарет в день и курении в прошлом. Курящим считали человека, выкуривающего не менее одной сигареты (папиросы) в день.

Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (GFR) [12], прием алкоголя конвертировали в чистый этанол. По данным GFR подсчитаны значения, превышающие порог безопасного потребления алкоголя по ВОЗ (более 30 г чистого этанола для мужчин и 20 г для женщин, как средняя доза алкоголя за один прием).

Низкоэнергетический перелом устанавливался по данным анамнеза, если он произошел при падении с высоты собственного роста либо самопроизвольно при наличии рентгенологического подтверждения.

СД устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях глюкозы плазмы в крови натощак (ГПКН) ≥ 7,0 ммоль/л [13] и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД в анамнезе и фактом лечения.

Принимаемую гипотензивную терапию оценивали по регулярному приему лекарственных средств, в течение двух последних недель без учета дозировки лекарственного вещества.

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение уровней общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП, ТГ проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов «Bioson» (Германия) на автоанализаторе KoneLab (USA). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислена по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП}), \text{ мг/дл.}$$

Предварительный расчет размера выборок для настоящего анализа (в каждой группе) проводили с целью обеспечения минимального отношения шансов OR = 2 (при α = 0,05; β = 0,10 и 0,20) для распространенности тестируемого фактора 10 и 20 % в контроле.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ SPSS

(v.13.0). Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (*t*) для нормально распределенных признаков при наличии двух групп; если анализировалось более двух групп с нормальным распределением – ANOVA с поправкой Бонферони. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (*n*, %), а также как ($M \pm \sigma$), где *M* – среднее арифметическое значение σ – стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для оценки связи факторов риска и их комбинаций с ОП использовали метод логистической регрессии (анализировали нестандартизованные, стандартизованные по возрасту и мультивариантные модели). В моделях использовались переменные непрерывные (возраст, ИМТ, ТГ, ХС ЛПВП, САД, ДАД) и категориальные (наличие СД2 против (vs) лиц без СД; потребление алкоголя ≥ 30 г и 20 г чистого этанола за один прием для мужчин (м) и женщин (ж), соответственно vs потребления алкоголя <30 г (м) и <20 г (ж) этанола за один прием; табакокурение в настоящее время и в прошлом vs некурящих). Относительный риск развития переломов оценивали с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR).

Результаты

Среди 7363 лиц, вошедших в анализ из базового скрининга, количество мужчин составило 3511 (средний возраст $60,3 \pm 5,8$ года) и женщин – 3852 (средний возраст $60,8 \pm 5,6$ года). На ОП, произошедшие в течение последних 12 месяцев, указали 3,6 % (267 человек): 3,2 % – мужчин и 4,0 % – женщин, $p = 0,074$. Базовая клинико-лабораторная характеристика мужчин и женщин в группах, перенесших остеопоротический перелом за последние 12 месяцев, на момент исследования (2003–2005 гг.) и в группах без истории переломов представлена в табл. 1 и 2.

Мужчины с переломами имели меньшие значения веса и ИМТ ($p = 0,038$, $p = 0,030$), большие показатели ХС ЛПВП и ДАД, чаще потребляли алкоголь в дозе более 30 г чистого этанола за один прием ($p = 0,001$, $p = 0,050$, $p = 0,002$, соответственно), чем мужчины без переломов.

Таблица 1

КФР у мужчин, перенесших переломы за последние 12 месяцев, и без истории переломов (2003–2005 гг.)

Table 1

CRF in men who have had fractures in the last 12 months and without a history of fractures (2003–2005)

Параметр / Indicator	Переломы + / Fractures + (n = 113)	Переломы – / Fractures – (n = 3398)	p
Возраст, лет / Age, y.o.	60,1 ± 5,6	60,3 ± 5,8	0,689
Рост, см / Height, cm	170,4 ± 5,6	170,7 ± 6,3	0,623
Вес, кг / Weight, kg	75,0 ± 13,4	77,9 ± 14,4	0,038
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	25,8 ± 4,0	26,7 ± 4,4	0,030
ИМТ ≥ 30 кг/м ² / BMI ≥ 30 kg/m ² (n / %)	20 / 17,7	725 / 21,3	0,352
ОТ, см / WC, cm	92,2 ± 12,3	94,5 ± 12,2	0,052
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	150,0 ± 25,4	145,9 ± 23,7	0,110
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	93,6 ± 15,0	91,1 ± 13,4	0,050
ГПКН, ммоль/л / FPG, mmol/L	5,9 ± 1,8	6,1 ± 1,7	0,477
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	6,1 ± 1,3	6,0 ± 1,2	0,713
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,8	0,904
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,4	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	3,7 ± 1,1	3,8 ± 1,1	0,317
Табаккурение / Tobacco smoking (n / %):			
не курят / non-smokers	28 / 24,8	909 / 26,8	0,641
курили в прошлом / past smokers	28 / 24,8	896 / 26,4	0,706
курят / current smokers	57 / 50,4	1593 / 46,9	0,456
Потребление алкоголя: среднее потребление этанола (г) / Alcohol consumption: average ethanol consumption (g):			
≥ 30 г за один прием / ≥30 g per session (n / %)	89 / 78,8	2190 / 64,4	0,002
≥ 30 г в день / ≥30 g per day, (n / %)	16 / 14,2	400 / 11,8	0,441
Образование / Education (n / %):			
основное общее / basic general education	9 / 8,0	442 / 13,0	0,115
среднее (полное) / secondary (complete) education	72 / 63,7	1862 / 54,8	0,061
высшее / higher education	32 / 28,3	1094 / 32,2	0,385
СД2 / T2DM (n / %)	8 / 7,1	394 / 11,6	0,138
АГ / HT (n / %)	78 / 69,6	2279 / 67,1	0,663

Примечание. «Переломы+» – лица, перенесшие переломы за последние 12 месяцев на момент исследования; «Переломы–» – лица, не имевшие переломов за последние 12 месяцев на момент исследования. Значения представлены в виде $M \pm \sigma$ или $n / \%$; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГПКН – глюкоза плазмы крови натощак; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СД2 – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ЗГТ – заместительная гормональная терапия.

Note. “Fractures +” – individuals who had fractures within the past 12 months at the time of the study; “Fractures –” – individuals without fractures during the past 12 months. Values are presented as $M \pm \sigma$ or $n / \%$. Abbreviations: BMI – body mass index; WC – waist circumference; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; FPG – fasting plasma glucose; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; T2DM – type 2 diabetes mellitus; HT – hypertension; HRT – hormone replacement therapy.

КФР у женщин, перенесших переломы за последние 12 месяцев, и без истории переломов (2003–2005 гг.)

CRF in men who have had fractures in the last 12 months and without a history of fractures (2003–2005)

Параметр / Indicator	Переломы+ / Fractures + (n = 154)	Переломы- / Fractures - (n = 3704)	p
Возраст, лет / Age, y.o.	61,2 ± 5,9	60,8 ± 5,6	0,331
Рост, см / Height, cm	158,1 ± 6,5	157,4 ± 5,8	0,165
Вес, кг / Weight, kg	74,4 ± 13,5	75,5 ± 14,6	0,332
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	29,8 ± 5,2	30,5 ± 5,6	0,123
ИМТ ≥ 30 кг/м ² / BMI ≥ 30 kg/m ²	72/46,8 %	1812/49,0 %	0,585
ОТ, см / WC, cm	91,9 ± 12,4	92,9 ± 13,2	0,343
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	146,7 ± 27,9	148,2 ± 26,3	0,494
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	90,0 ± 14,5	91,4 ± 13,4	0,213
ГПКН, ммоль/л / FPG, mmol/L	6,0 ± 1,4	6,1 ± 1,8	0,436
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	6,6 ± 1,3	6,7 ± 1,3	0,911
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,9	0,044
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,400
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	4,4 ± 1,2	4,3 ± 1,2	0,752
Табакочурение / Tobacco smoking (n / %):			
не курят / non-smokers (n / %)	131 / 85,1	3289 / 88,9	0,136
курили в прошлом / past smokers (n / %)	6 / 3,9	121 / 3,3	0,670
курят / current smokers (n / %)	17 / 11,0	288 / 7,8	0,143
Потребление алкоголя: среднее потребление этанола (г) / Alcohol consumption: average ethanol consumption (g):			
≥ 20 г за один прием / ≥ 20 g per session (n / %)	72 / 46,8	1855 / 50,2	0,407
≥ 20 г в день / ≥ 20 g per day (n / %)	1 / 0,6	14 / 0,4	0,597
Образование / Education (n / %):			
основное общее / basic general education	21 / 13,6	442 / 12,0	0,528
среднее (полное) / secondary (complete) education	95 / 61,7	2343 / 63,4	0,674
высшее / higher education	38 / 24,7	913 / 24,7	0,997
Длительность менопаузы, лет / Menopause duration, years	13,2 ± 7,6	12,2 ± 7,2	0,093
Получают ЗГТ / Receive HRT (n / %)	9 / 5,8	251 / 6,8	0,647
СД2 / T2DM (n / %)	18 / 11,7	451 / 12,2	0,850
АГ / HT (n / %)	108 / 70,1	2705 / 73,1	0,408

Примечание. «Переломы+» – лица, перенесшие переломы за последние 12 месяцев на момент исследования; «Переломы-» – лица, не имевшие переломов за последние 12 месяцев на момент исследования. Значения представлены в виде $M \pm \sigma$ или $n / \%$; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГПКН – глюкоза плазмы крови натощак; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СД2 – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ЗГТ – заместительная гормональная терапия.

Note. “Fractures +” – individuals who had fractures within the past 12 months at the time of the study; “Fractures -” – individuals without fractures during the past 12 months. Values are presented as $M \pm \sigma$ or $n / \%$. Abbreviations: BMI – body mass index; WC – waist circumference; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; FPG – fasting plasma glucose; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; T2DM – type 2 diabetes mellitus; HT – hypertension; HRT – hormone replacement therapy.

Среди женщин с ОП средние значения ТГ были значимо ниже, чем у женщин без переломов ($p = 0,044$).

При проведении логистического регрессионного анализа факторов риска в моделях, стандартизованных по возрасту (рис. 1), риск ОП у мужчин увеличивался при увеличении АД, ХС ЛПВП крови, потреблении этанола более 30 г за один прием и уменьшался при увеличении ИМТ. У женщин риск ОП за 12 месяцев уменьшался с увеличением уровня ТГ крови.

У мужчин в мультивариантных моделях (рис. 2) выявленные ассоциации риска ОП были аналогичны результатам, полученным при моновариантном анализе.

У женщин шанс перелома увеличивался при курении в настоящее время, увеличении длительности постменопаузы, уменьшался с увеличением ТГ независимо от других факторов (рис. 3).

Обсуждение

В мире наблюдается различная частота ОП. В Европейском Союзе по данным 2010 г. зарегистрировано 3,5 млн низкоэнергетических переломов [14]. В Российской Федерации за 2-летний период в г. Первоуральске зарегистрировано 1265 ОП на 100 тыс. жителей в возрасте 50 лет и старше (1477,1 среди женщин и 923,1 среди мужчин) [15]. В нашем исследовании среди лиц 50–69 лет также выявлена высокая частота ОП за последние 12 месяцев – у 3,6 % человек.

Считается, что эпидемиологически остеопороз связан с атеросклерозом и гиперлипидемией [16]. В нашем исследовании получена положительная ассоциация переломов с повышением ХС ЛПВП и ТГ у мужчин и отрицательная ассоциация с повышением ТГ у женщин. Аналогичные результаты представлены в метаанализе Y.Y. Chen et al., которые показали, что сывороточные уровни ХС ЛПВП выше у женщин с постменопаузальным остеопорозом, чем в группе с нормальной плотностью кости, тогда как уровни ТГ были ниже в группе остеопороза, но они не достигали статистической разницы [17]. В метаанализе крупных обсервационных исследований, проведенном S. Ghorabi et al. [16], выявлены значительные положительные ассоциации в одном из семи исследований между уровнем ТГ плазмы и ОП. В настоящее время трудно объяснить полученный нами половой диморфизм и связь ОП с уровнем ТГ крови, однако различные ассоциации липидного обмена и ОП мы видим в крупных исследованиях не только в зависимости от пола, но и в зависимости от возраста. В исследовании X. Chen et

al. шанс развития остеопороза возрастал с увеличением ЛПВП у лиц моложе 65 лет и уменьшался с увеличением ТГ у лиц старше 65 лет. Вероятно, эти данные свидетельствуют о том, что ассоциации, полученные, как в нашем исследовании, так и в других крупных исследованиях, могут меняться в разных возрастных группах [18].

Исследования, которые оценивали связь между ХС ЛПВП и минеральной плотностью костной ткани (МПК), дали разные результаты. В одних работах обнаружена отрицательная корреляция [19]. В популяционном исследовании в Тромсо, в котором 27 159 человек наблюдались в течение 6 лет, был продемонстрирован защитный эффект более низких значений ХС ЛПВП в отношении переломов позвонков [20].

Мы ожидали, что ЛПВП окажут положительное влияние на здоровье костей благодаря своим противовоспалительным свойствам. Однако адипоциты и остеобласты имеют общий предшественник – мезенхимальную стволовую клетку (МСК) [21]. Было показано, что увеличение жировой ткани в костном мозге связано с потерей костной массы [22]. Н.Т. Kha et al. сообщили, что остеогенная дифференцировка МСК может стимулироваться специфическими оксистеролами, следовательно, высокий уровень ЛПВП, который способен удалять оксистеролы из периферических тканей, демонстрирует негативное влияние на остеогенную дифференцировку [21, 23].

Известно, что алкоголь оказывает негативное влияние на метаболизм кальция и другие процессы обмена веществ. В метаанализе [24] предположили, что потребление алкоголя ежедневно в дозе 2 единицы или менее не оказывает значительного увеличения риска переломов, но выше этой дозы был зарегистрирован повышенный риск любого перелома. В нашем исследовании риск переломов увеличивается в 1,9 раза при потреблении этанола более 30 г за один прием у мужчин, но не у женщин. Возможным объяснением полового диморфизма может быть то, что мужчины чаще имеют худшее поведение при употреблении алкоголя и более тяжелые эпизоды употребления алкоголя [25].

В нашем исследовании табакокурение увеличивало в 1,7 раза риск переломов у женщин, независимо от других факторов, но не у мужчин. Т. Sözen et al. [26] обнаружено, что курение связано со значительно повышенным риском любого перелома как у женщин, так и у мужчин. Выявленная ассоциация табакокурения с переломами только у женщин в нашем исследовании, вероятно, связана с тем, что все женщины были в менопаузе, а, как известно,

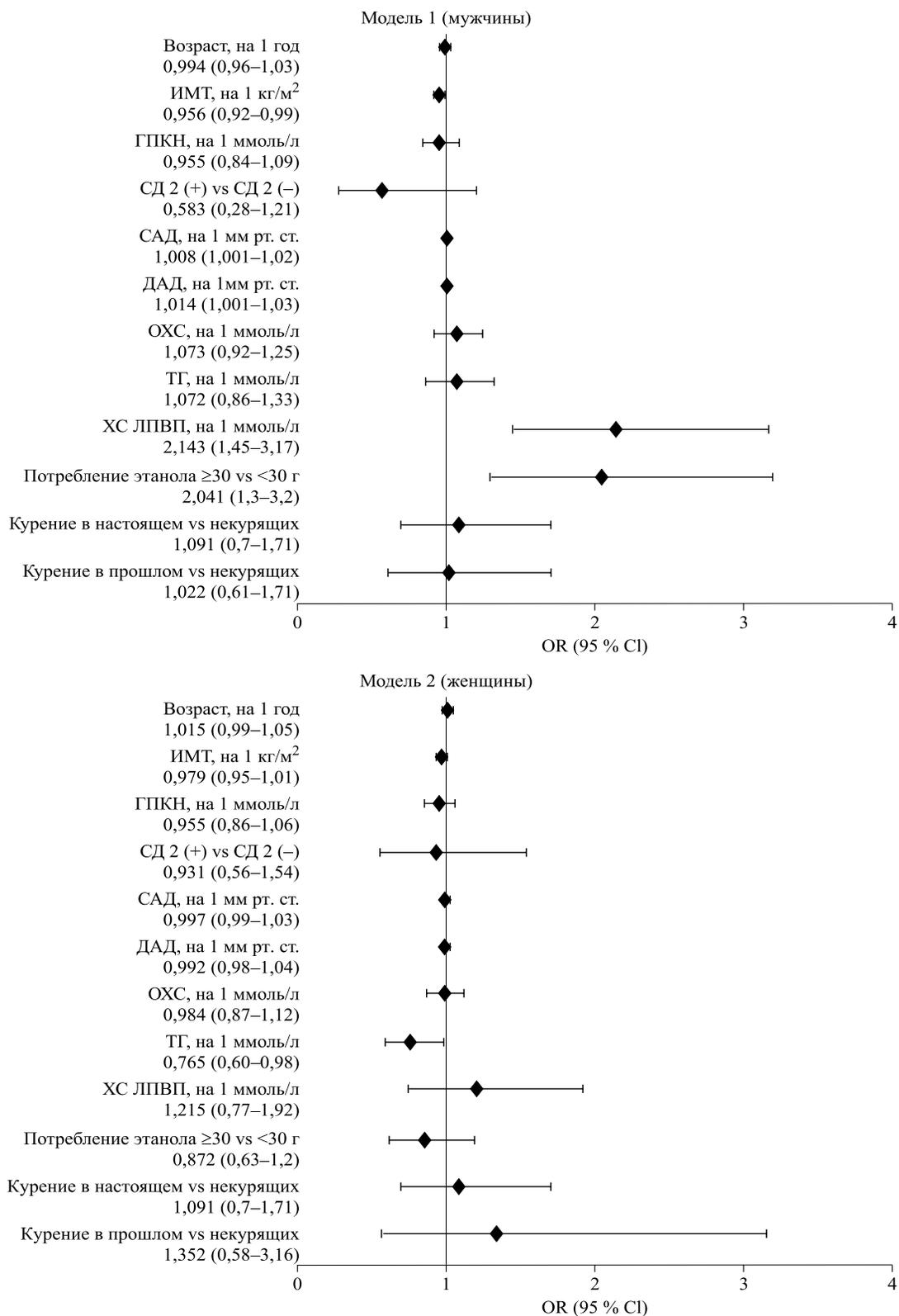


Рис. 1. Результаты логистического регрессионного анализа связи КФР с риском ОП за последние 12 месяцев у лиц 50–69 лет в моделях стандартизованных по возрасту

Fig. 1. The results of a logistic regression analysis of the relationship of CRF with risk of fractures in the last 12 months in people 50–69 years old in models standardized by age

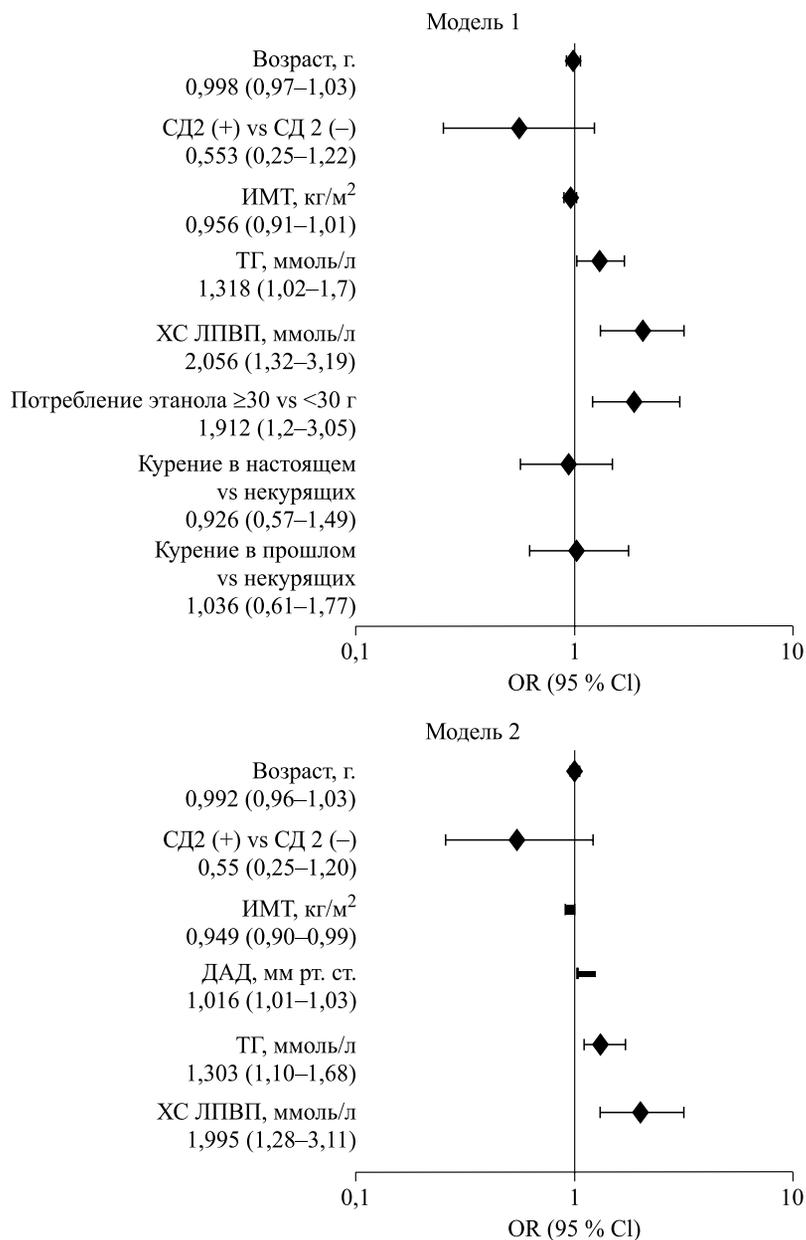


Рис. 2. Результаты мультивариантного логистического регрессионного анализа связи КФР с риском ОП за последние 12 месяцев у мужчин 50–69 лет ($n = 3511$)

Fig. 2. The results of multivariable adjusted analysis of the relationship of CRF with risk of OF in the last 12 months in men 50–69 years old ($n = 3511$)

у женщин менопауза наступает раньше, чем у андропауза у мужчин.

В этом популяционном поперечном исследовании Национального обследования здоровья и питания (NHANES) подтвердили гипотезу о том, что ОП и АГ имеют ряд схожих компонентов этиопатогенеза [27]. В нашем исследовании выявлена положительная ассоциация АГ и ОП, что согласуется с исследованиями Н. Jin et al., где

показано, что АГ является независимым предиктором остеопении позвоночника и ОП [28].

В проведенном нами исследовании установлено, что риск перелома уменьшается с увеличением ИМТ. Традиционно считается, что повышенная масса тела оказывает защитное действие на кость, что показано в нашем исследовании. Это объясняется увеличением механической нагрузки на скелет и способностью ади-

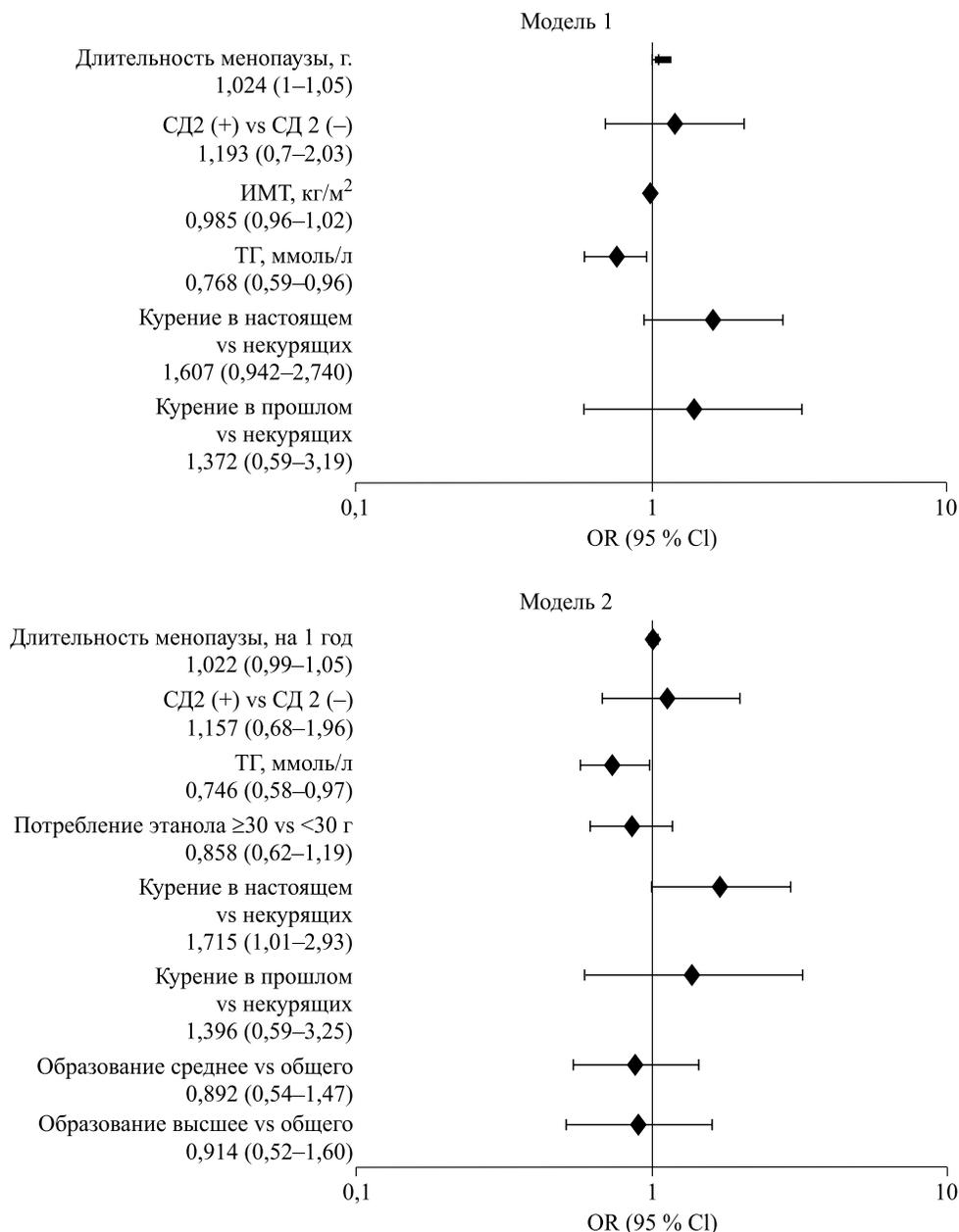


Рис. 3. Результаты мультивариантного логистического регрессионного анализа связи КФР с риском ОП за последние 12 месяцев у женщин 50–69 лет ($n = 3852$)

Fig. 3. [The results of multivariable adjusted analysis of the relationship of CRF with risk of OF in the last 12 months in women 50–69 years old ($n = 3852$)

поцитов превращать андрогены в 17β -эстрадиол, что увеличивает МПК [29]. У лиц с ожирением существуют другие благоприятные факторы, связанные с прочностью кости. Большая толщина мягких тканей на боковой поверхности бедра смягчает падение и поэтому может выступать защитным фактором перелома бедра при высокой массе тела, даже при превышении отношения нагрузки к силе [30–32].

В настоящем исследовании имеются ограничения. Оценку истории ОП проводили при помощи стандартизованного опросника без проведения рентгенологического обследования, поэтому бессимптомные компрессионные переломы тел позвонков могли быть не диагностированы. Однако преимуществом данной работы является большой объем случайной популяционной выборки ($n = 7363$), а также опрос о на-

личии факторов риска и ОП проводился врачом-эндокринологом, что позволило наиболее точно собрать анамнез и минимизировать погрешности в выявлении изучаемой патологии.

Таким образом, выявлена высокая частота остеопоротических переломов за последние 12 месяцев у лиц 50–69 лет, которая составила 3,6 %. Определена синдемия факторов риска, как общепризнанных для остеопоротических переломов (ИМТ, табакокурение, потребление алкоголя, длительность постменопаузы), так и новых факторов (САД, ДАД, ЛПВП, ТГ), ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволяющая говорить о существенных связях в развитии сердечно-сосудистой патологии и остеопоротических переломов.

Список литературы / References

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*, 2011; 14 (2): 3–6. doi: 10.14341/osteo201123-6 [Lesnyak O.M. Audit of the state of the problem of osteoporosis in the countries of Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporosis and Osteopathy*, 2011; 14 (2): 3–6. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo201123-6
2. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017; 5 (11): 898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2
3. Mazurenko E.S., Maljutina S.K., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Nikitenko T.M., Bobak M., Rymar O.D. The forearm fractures in patients with diabetes and without diabetes in population sample aged over 50 years (Novosibirsk). *Problems of Endocrinology*, 2019; 65 (2): 79–88. doi: 10.14341/probl9799
4. Mazurenko E., Rymar O., Rerikh V., Khrapova Y., Direev A., Shcherbakova L., Maljutina S. Risk factors for chronic non-communicable diseases and osteoporotic fractures in a middle and elderly-aged population. *J. Pers. Med.*, 2022; 12: 1475. doi: 10.3390/jpm12091475
5. Li C., Zeng, Y., Tao L., Liu S., Ni Z., Huang Q., Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. *Osteoporos Int.*, 2017; 28: 2309–2318. doi: 10.1007/s00198-017-4050-z
6. Renjithlal S., Magdi M., Mostafa M., Renjith K., Pillai P., Syed M., Mohamed S., Zahid V., Ritter N., Al Ali O., Balmer-Swain M., Makaryus A., Pillai N. Bone mineral density as a predictor of cardiovascular disease in women: a real-world retrospective study. *J. Endocrinol. Metab.*, 2022; 12 (4-5): 125–133 doi: 10.14740/jem840
7. Li G., Cheung C., Au P., Tan K., Wong I., Sham P. Positive effects of low LDL-C and statins on bone mineral density: an integrated epidemiological observation analysis and Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.*, 2020; 49 (4): 1221–1235. doi: 10.1093/ije/dyz145
8. Zhao J., Liang G., Luof M., Yang W., Xia N., Luo M., Pan J., Liu J., Zeng L. Influence of type 2 diabetes microangiopathy on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. *Heliyon*, 2022; 8 (10): e11001. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11001
9. Мазуренко Е.С., Малютина С.К., Шербакова Л.В., Храпова Ю.В., Исаева М.П., Рымар О.Д. Риск переломов по шкале FRAX в течение 10 лет у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевт. арх.*, 2019; 91 (10): 76–81. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000113 [Mazurenko E.S., Maljutina S.K., Shcherbakova L.V., Khrapova Yu.V., Isaeva M.P., Rymar O.D. 10-year risk of fractures (FRAX) in people with diabetes type 2 in the elderly. *Therapeutic Archive*, 2019; 91 (10): 76–81. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000113
10. Мунц И.В., Диреев А.О., Веревкин Е.Г., Мезенцев Е.М., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Мазуренко Е.С., Вобак М., Малютина С.К., Рябиков А.Н. Вопросы коморбидности сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний с офтальмологическими заболеваниями в популяции. *Клин. медицина*, 2019; 97 (1): 18–25. doi: 10.34651/0023-2149-2019-97-1-18-25 [Munz I.V., Direev A.O., Verevkin E.G., Mezentsev E.M., Shapkina M.Yu., Avdeeva E.M., Mazurenko E.S., Bobak M., Maljutina S.K., Ryabikov A.N. The comorbidity of cardiovascular and non-communicable diseases with ophthalmologic diseases in population. *Klin. Med.*, 2019; 97 (1): 18–25 (In Russ.)]. doi: 10.34651/0023-2149-2019-97-1-18-25
11. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Maljutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
12. Tevik K., Bergh S., Selbæk G., Johannessen A., Helvik A.S. A systematic review of self-report measures used in epidemiological studies to assess alcohol consumption among older adults. *PLoS One*, 2021; 16 (12): e0261292. doi: 10.1371/journal.pone.0261292
13. World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Management. Screening for Type 2 Diabetes Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Geneva, 2003.
14. Hiligsmann M., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., Flaminio B., Bergmann P., Body J.J., Boonen S., Bruyere O., Devogelaer J.P., Goemaere S., Kaufman J.M., Rozenberg S., Reginster J.Y. Health technology assessment in osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 2013; 93 (1): 1–14. doi: 10.1007/s00223-013-9724-8
15. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. *Науч.-практ. ревматология*, 2014; 52 (6): 643–649. doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649 [Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M. An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals.

- Rheumatol. Sci. Pract.*, 2014; 52 (6): 643–649. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649
16. Ghorabi S., Shab-Bidar S., Sadeghi O., Nasiri M., Khatibi S.R., Djafarian K. Lipid profile and risk of bone fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocr. Res.*, 2019; 44 (4): 168–184. doi: 10.1080/07435800.2019.1625057
 17. Chen Y.Y., Wang W.W., Yang L., Chen W.W., Zhang H.X. Association between lipid profiles and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2018; 22 (1): 1–9. doi: 10.26355/eurrev_201801_14093
 18. Chen X., Zhang L., Wang X., Cao H., Liu Sh., Wang Y. Impact of cardiovascular risk factors on osteoporosis among different age patients with coronary artery disease. *J. Res. Cardiol.*, 2016 (2016): Article ID 307728. doi: 10.5171/2016.30772
 19. Hussain S.M., Ebeling P.R., Barker A.L., Beilin L.J., Tonkin A.M., McNeil J.J. Association of plasma high-density lipoprotein cholesterol level with risk of fractures in healthy older adults. *JAMA Cardiol.*, 2023; 8 (3): 268–272. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5124
 20. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fønnebo V., Joakimsen R.M. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.*, 2006; 17 (3): 426–432. doi: 10.1007/s00198-005-0003-z
 21. Kha H.T., Basseri B., Shouhed D., Richardson J., Tetradis S., Hahn T.J., Parhami F. Oxysterols regulate differentiation of mesenchymal stem cells: pro-bone and anti-fat. *J Bone Miner. Res.*, 2004; 19: 830–840. doi: 10.1359/JBMR.040115
 22. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J., Leitinger N., Watson A.D., Tintut Y., Berliner J.A., Demer L.L. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17 (4): 680–687. doi: 10.1161/01.atv.17.4.680
 23. Papachristou N.I., Blair H.C., Kypreos K.E., Papachristou D.J. High-density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass. *J. Endocrinol.*, 2017; 233 (2): R95–R107. doi: 10.1530/JOE-16-0657
 24. Chen G.C., Qin L.Q., Ye J.K. Leptin levels and risk of type 2 diabetes: gender-specific meta-analysis. *Obes. Rev.*, 2014; 15 (2): 134–142. doi: 10.1111/obr.12088
 25. Schrieks I.C., Heil A.L., Hendriks H.F., Mukamal K.J., Beulens J.W. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care*, 2015; 38 (4): 723–732. doi: 10.2337/dc14-1556
 26. Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.*, 2017; 4 (1): 46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048
 27. Huang Y., Ye J. Association between hypertension and osteoporosis: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2024; 25 (1): 434. doi: 10.1186/s12891-024-07553-4
 28. Jin H., Zhao H., Jin S., Yi X., Liu X., Wang C., Zhang G., Pan J. Menopause modified the association of blood pressure with osteoporosis among gender: a large-scale cross-sectional study. *Front. Public Health*, 2024; 12: 1383349. doi: 10.3389/fpubh.2024.1383349
 29. Turcotte A.F., O'Connor S., Morin S.N., Gibbs J.C., Willie B.M., Jean S., Gagnon C. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021; 16 (6): e0252487. doi: 10.1371/journal.pone.0252487
 30. Armutcu F., McCloskey E. fracture risk assessment in metabolic syndrome in terms of secondary osteoporosis potential. A narrative review. *Calcif. Tissue Int.*, 2025; 20; 116 (1): 41. doi: 10.1007/s00223-025-01341-5
 31. Мазуренко Е.С. Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом. *Медицинский совет*, 2019; 4: 104–107. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-104-107 [Mazurenko E.S. Fall risk factors as predictors of osteoporotic fractures in people with diabetes mellitus. *Medical Council*, 2019; (4): 104–107. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-104-107
 32. Мазуренко Е.С., Малютина С.К., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Факторы риска остеопоротических переломов дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузе в популяции Новосибирска. *Практ. медицина*, 2018; 16 (9): 174–179. doi: 10.32000/2072-1757-2018-9-174-179 [Mazurenko E.S., Malyutina S.K., Shcherbakova L.V., Ragino Yu.I., Ryamar O.D. Risk factors for osteoporotic fractures of the distal forearm in postmenopausal women in the Novosibirsk population. *Pract. Med.*, 2018; 16 (9): 174–179 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2018-9-174-179

Сведения об авторах:

Елена Сергеевна Мазуренко, канд. мед. наук, научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3351-1993, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, главный научный сотрудник с в.о. зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: ogyumar23@gmail.com

Лилия Валерьевна Щербакова, старший научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Артем Олегович Диреев, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3801-6844, e-mail: dr.direev@gmail.com

Вероника Николаевна Чурсина, врач-ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: veronica.golotina@mail.ru

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник с в.о. зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Information about the authors:

Elena S. Mazurenko, candidate of medical sciences, researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3351-1993, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, chief researcher, head of the laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

Liliya V. Shcherbakova, senior researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Artem O. Direev, candidate of medical sciences, junior researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: ORCID: 0000-0003-3801-6844, e-mail: dr.direev@gmail.com

Veronika N. Chursina, resident, Novosibirsk, Russia; e-mail: veronica.golotina@mail.ru

Sofia K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, ORCID: 0000-0001-6539-046, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Статья поступила 18.06.2025

После доработки 17.07.2025

Принята к печати 12.08.2025

Received 18.06.2025

Revision received 17.07.2025

Accepted 12.08.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-309-319

Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет**В.В. Гафаров, Е.А. Громова, В.Н. Максимов, Е.В. Шахтшнейдер, И.В. Гагулин, К.В. Лихенко-Логвиненко, А.В. Гафарова**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования: выявить наиболее значимые ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Изучение ассоциации генов-кандидатов с депрессией в популяции лиц 25–64 лет г. Новосибирска проводилось на материале трех крупномасштабных эпидемиологических исследований, в которых принимали участие жители Октябрьского района г. Новосибирска. В настоящее исследование вошли: III скрининг программы ВОЗ «MONICA»-психосоциальная в 1994–1995 г. (657 мужчин); IV скрининг «НАРИЕЕ» 2003–2005 г. (642 мужчины); VI скрининг населения в 2013–2017 г. (403 мужчины и 531 женщина). Генотипирование изучаемых полиморфизмов осуществлялось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ (г. Новосибирск). **Результаты.** Найдена достоверная ассоциация депрессии с носительством следующих генотипов: SL_A и $L_A L_A$ гена *SLC6A4* «длинных» аллелей (от шести повторов и выше) гена *DRD4*, 9/9 гена *SLC6A3*, генотипа Т/С гена *DRD2/ANKK1 Taq1A*, G/G гена *COMT*, С/G гена *IL-6*, G/A гена *TNF-α* и ε3/4 гена *APOE* ($p < 0,05$). **Заключение.** Демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и атеросклероз-связанных сердечно-сосудистых заболеваний может в дальнейшем раскрыть механизмы двунаправленной связи, посредством которых депрессия и сердечно-сосудистые заболевания потенцируют друг друга.

Ключевые слова: депрессия, атеросклероз, ген *SLC6A4*, ген *DRD4*, ген *SLC6A3*, ген *DRD2/ANKK1 Taq1A*, ген *COMT*, ген *IL-6*, ген *TNF-α*, ген *APOE*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» (FWNR-2024-0002).

Автор для переписки. Гафаров В.В., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Для цитирования. Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В. Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 309–319. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-309-319

Associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-dependent cardiovascular diseases among individuals aged 25–64**V.V. Gafarov, E.A. Gromova, V.N. Maksimov, E.V. Shakhtshneider, I.V. Gagulin, K.V. Likhenko-Logvinenko, A.V. Gafarova**

© Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В., 2025

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The aim of the study: to identify the most significant associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-related cardiovascular diseases among individuals aged 25–64 in Novosibirsk. **Material and methods.** The study of the association of candidate genes with depression in the population of individuals aged 25–64 years in Novosibirsk was carried out using the material of three large-scale epidemiological studies in which residents of the Oktyabrsky district of Novosibirsk participated. This study included: III screening of the WHO MONICA psychosocial program in 1994–1995 (657 men); IV screening “HAPIEE” 2003–2005 (642 men); VI screening of the population in 2013–2017 (403 men and 531 women). Genotyping of the studied polymorphisms was carried out in the laboratory of molecular genetic studies of the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology, branch of the Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk). **Results.** A reliable association was found between depression and carriage of the following genotypes: SLA and LALA of the *SLC6A4* gene, “long” alleles (6 repeats and higher) of the *DRD4* gene, 9/9 of the *SLC6A3* gene, T/C genotype of the *DRD2/ANKK1 TaqIA* gene, G/G of the *COMT* gene, C/G of the *IL-6* gene, G/A of the *TNF-α* gene and ε3/4 of the *APOE* gene ($p < 0.05$). **Conclusions.** The demonstration of a common genetic substrate for depression and atherosclerosis-related cardiovascular diseases may further reveal the bidirectional mechanisms by which depression and cardiovascular diseases potentiate each other.

Keywords: depression, atherosclerosis, *SLC6A4* gene, *DRD4* gene, *SLC6A3* gene, *DRD2/ANKK1 TaqIA* gene, *COMT* gene, *IL-6* gene, *TNF-α* gene, *APOE* gene.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the budget theme of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation. Gafarov V.V., Gromova E.A., Maksimov V.N., Shakhshneider E.V., Gagulin I.V., Likhenko-Logvinenko K.V., Gafarova A.V. Associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-dependent cardiovascular diseases among individuals aged 25–64. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 309–319. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-309-319

Введение

Депрессия – гетерогенное состояние, первичные проявления которого характеризуются потерей интереса и способности справляться с трудностями [1]. Это психическое расстройство становится все более серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивая 350 миллионов человек во всем мире [2]. Всемирная организация здравоохранения поставила депрессию на четвертое место среди основных причин заболеваний в мире, и по прогнозам к 2030 г. это заболевание станет самой значимой причиной инвалидности [3].

Атеросклероз – это хронический и сложный патологический процесс, включающий нарушения обмена веществ, воспаления, иммунитета и окислительного стресса [4, 5], поражающий преимущественно крупные и средние артерии [6]. Это патологическое состояние является важным прогностическим фактором развития заболеваний периферических артерий, ишеми-

ческой болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые неизменно считаются основной причиной инвалидности и смерти во всем мире [7, 8].

Депрессия и атеросклероз могут быть неразрывно связаны. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, у пациентов с депрессией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два-четыре раза выше, чем у здорового населения [9]. Напротив, депрессия встречается в три раза чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом, чем в общей популяции [10]. Более того, коморбидная депрессия при сердечно-сосудистых заболеваниях может повышать риск неблагоприятных сердечных событий [11]. Таким образом, есть некоторые предрасполагающие факторы у пациентов с атеросклерозом, которые способствуют их быть более склонными к развитию депрессии. В свою очередь, некоторые благоприятствующие факторы у пациентов с депрессией делают их более восприимчивыми к

атеросклерозу [12]. Было предпринято попытки исследовать этот феномен. Гипотеза сосудистой теории возникновения депрессии предполагала, что заболевание, связанное с атеросклерозом, может быть одной из причин депрессивной симптоматики в более позднем возрасте из-за поражения белого вещества головного мозга [13]. Однако эти исследования были проведены в основном на гематологическом уровне; связанные механизмы на генетическом уровне между атеросклерозом и депрессией остаются неясными [14].

Таким образом, целью нашего исследования было выявить наиболее значимые ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

Исследование проводилось на материале трех крупномасштабных эпидемиологических исследований, в которых принимали участие жители Октябрьского района г. Новосибирска. В настоящее исследование вошли: III скрининг программы ВОЗ «MONICA»-психосоциальная (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994–1995 г. (657 мужчин, средний возраст $44,3 \pm 0,4$ года, отклик составил 82,1 %); IV скрининг международной программы «НАРПЕЕ» [15] 2003–2005 гг. (642 мужчины, средний возраст $56,48 \pm 0,2$ года, отклик составил 61 %); VI скрининг населения в 2013–2017 г. (403 мужчины, средний возраст $34 \pm 0,4$ года, отклик 71 %, и 531 женщина, средний возраст $35 \pm 0,4$ года, отклик 72 %). Каждая репрезентативная выборка была сформирована отдельно, с использованием протоколов программы «MONICA», на основе избирательных списков (III и IV скрининг) или на основе базы Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц, с использованием таблицы случайных чисел.

Для проведения оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY), предложенный и апробированный в условиях сибирской популяции в исследовании MONICA, состоящий из 15 утверждений, который испытуемые заполняли самостоятельно. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено две градации: «согласен», «не согласен». Выраженность депрессии оценивали в баллах: отсутствие депрессии – 1–3 балла, средний уровень депрессии – 4–6 баллов и высокий уровень депрессии – 7–12 баллов. Средний и высокий

уровни депрессии были объединены в одну категорию – есть депрессия.

Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «MONICA». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными.

Генотипирование изучаемых полиморфизмов осуществлялось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ (зав. лаб. д.м.н. В.Н. Максимов). На III скрининге проводилось генотипирование VNTR полиморфизма гена *DRD4* ($n = 213$); VNTR полиморфизма гена *SLC6A3* ($n = 407$), полиморфизма G308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли *TNF- α* ($n = 258$), полиморфизма G-174C (rs 1800795) гена *IL-6* ($n = 355$) и полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* ($n = 383$); на IV скрининге проводилось генотипирование гена *DRD2/ANKK1* Taq1A ($n = 156$); на VI скрининге проводилось генотипирование полиморфизма 5HTTLPR-VNTR SNP rs25531 A>G гена *SLC6A4* ($n = 349$) и полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* ($n = 441$).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-25» [16]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными. Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 . Достоверность была принята при уровне значимости $p < 0,05$ [17].

Результаты

Распространенность депрессии среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска представлена в табл. 1.

В выборке населения г. Новосибирска распределение генотипов гена *SLC6A4* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,1499$), наиболее часто встречаемым был генотип SL_A – 43,3 %, $L_A L_A$ наблюдался у 26,4 % лиц, SS – у 17,8 % лиц, менее распространенными оказались генотипы $L_A L_G$ – 6,9 %, SL_G – 4,4 %, $L_G L_G$ – 1,4 %. Среди лиц, носителей генотипа SL_A гена *SLC6A4*, вероятность наличия депрессии была выше в сравнении с носителями генотипа $L_A L_A$ (ОШ = 2,359, 95 %

Таблица 1

Распространенность депрессии среди лиц в возрасте 25–64 лет, г. Новосибирска

Table 1

Prevalence of depression among individuals aged 25–64 years, Novosibirsk

Скрининг, год / Возрастная группа /	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression		Итого / Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
III скрининг, 1994–1995 г., 25–64 лет / III screening, 1994–1995, 25–64 years	433	71,2	176	28,8	609	100
IV скрининг, 2003–2005 г., 45–64 лет / IV screening, 2003–2005, 45–64 years	458	71,3	184	28,7	642	100
VI скрининг, 2013–2017 г., 25–44 лет / VI screening, 2013–2017, 25–44 years	585	62,6	349	37,4	934	100
$\chi^2 = 18,006$, $df = 2$, $p = 0,01$						

ДИ 1,278–4,355; $p < 0,05$). Носители генотипа $L_A L_G$ также имели более высокий шанс развития депрессии в сравнении с носителями генотипа $L_A L_A$ (ОШ = 2,929, 95 % ДИ 1,039–8,261; $p < 0,05$) (табл. 2).

В исследуемой выборке наиболее распространенным VNTR полиморфизмом гена дофаминового рецептора *DRD4* был генотип 4/4 –

57,9 %, генотип 2/2 встречался у 6,1 % лиц, генотип 2/4 – у 12,5 % и генотип 3/4 – у 5,6 %; еще реже встречались: генотип 4/6 – 4,2 %, генотип 2/6; генотипы 4/7 и 6/6 присутствовали в равных пропорциях по 2,1 %. Частотное распределение аллелей показало, что преобладает аллель 4 у 70,7 % лиц, аллель 2 встречалась у 14 %, аллель 6 – у 6 %. Остальные аллели

Таблица 2

Ассоциации между депрессией и полиморфными вариантами генов

Table 2

Associations between depression and polymorphic gene variants

Ген / Gene		Полиморфизм / Polymorphism	ОШ / OR	Риск аллель / генотип / Risk allele/genotype
<i>SLC6A4</i>	Solute carrier family 6 member 4 (переносчик растворенных веществ семейство 6, член 4)	5HTTLPR –VNTR SNP rs25531 A>G	2,3–2,9	S-аллель L_G -аллель
<i>DRD4</i>	Dopamine receptor D4 (дофаминовый рецептор D4)	48-bp VNTR	3,2	6- повторов и выше генотип
<i>SLC6A3</i> or <i>DAT1</i>	Solute carrier family 6 member 3 (переносчик растворенных веществ семейство 6, член 3)	40-bp VNTR	3,9–4	9/9-генотип
<i>DRD2/ANKKI1</i>	Dopamine receptor D2 (дофаминовый рецептор D2)	<i>TaqIA</i>	3,8	T/C-генотип
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase (катехол-O-метилтрансфераза)	Val158Met (rs4680)	0,4	Val/Val или G/G генотип
<i>IL-6</i>	Interleukin 6 (интерлейкин 6)	G-174C rs 1800795	2,9–3,3	C/G-генотип
<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor – alpha (фактор некроза опухоли-альфа)	G308A (rs1800629)	2,3	G/A-генотип
<i>APOE</i>	apolipoprotein E (аполипопротеин E)	$\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$	2,1	$\epsilon 3/4$ -генотип

Примечание. ОШ – отношение шансов

Note. OR – odds ratio

составляют 0,8–5,4 %. Вероятность наличия депрессии была выше среди носителей длинных аллелей (от шести повторов и выше) гена *DRD4*, чем среди носителей коротких (2–5 повторов), ОШ = 3,2 (95 % ДИ 1,8–5,8; $p < 0,0001$) (см. табл. 2).

При частотном распределении генотипов VNTR полиморфизма гена *SLC6A3* в популяции обнаружено, что гомозиготный генотип 10/10 наблюдался у 54,8 % лиц, гетерозиготный генотип 9/10 – у 36,6 %, генотип 9/9 – у 3,7 % лиц. Встречаемость остальных генотипов была от 1,7 % и ниже. Схожая ситуация в популяции и в носительстве аллелей 9 – 22 % и 10 – 74,2 %, которые встречались чаще, чем носители всех других аллелей. У лиц, носителей генотипа 9/9 гена *SLC6A3*, шанс наличия депрессии был выше в сравнении с представителями всех других генотипов (ОШ = 3,9, 95 % ДИ 1,3–11,4, $p < 0,001$) и носителями генотипа 10/10 (ОШ = 4, 95 % ДИ 1,3–11,9, $p = 0,006$) (см. табл. 2).

В популяционной выборке генотипы rs1800497 полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 TaqIA* соответствовали равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,5$), самым распространенным вариантом был гомозиготный генотип С/С (73,1 %), Т/С встречался у 25,6 % лиц, наименее распространенным был генотип Т/Т (1,3 %). Носительство генотипа Т/С гена *DRD2/ANKK1 TaqIA* повышало шанс возникновения депрессии в сравнении с носителями гомозиготного генотипа С/С (ОШ = 3,86, 95 % ДИ 1,599–9,321; $p = 0,002$) (см. табл. 2).

В изучаемой популяции частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена *COMT* не находились в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 16,11$). Самым распространенным генотипом гена *COMT* был гетерозиготный генотип G/A – он встречался у 48,8 % лиц, генотип A/A наблюдался у 27,4 %, а G/G – у 23,8 % лиц. Вероятность наличия депрессии была на 40 % выше среди носителей генотипа G/G гена *COMT* по сравнению с носителями генотипа A/A (ОШ = 0,402, 95 % ДИ 0,184–10,877; $p = 0,02$). Носительство гетерозиготного генотипа G/A гена *COMT* повышало шанс на 46 % возникновения депрессии, чем у лиц с генотипом A/A (ОШ = 0,464, 95 % ДИ 0,233–0,924; $p = 0,037$) (см. табл. 2).

Гетерозиготный генотип С/G гена *IL-6* полиморфизма G-174C rs 1800795 встречался у 45,1 % лиц в популяции, генотип G/G – у 34,6 % участников исследования и, наконец, С/С – у 20,3 % лиц, что не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 14,2647$). Сравнительный анализ показал, что носитель-

ство генотипа С/G гена *IL-6* увеличивает шанс развития депрессии в 2,9 раза (95 % ДИ 1,197–7,214; $p = 0,015$) в сравнении с носительством генотипа С/С. Среди носителей гомозиготного генотипа G/G гена *IL-6* шанс наличия депрессии был в 3,3 раза (95 % ДИ 1,309–8,566; $p = 0,009$) выше в сравнении с носителями генотипа С/С (см. табл. 2).

Частоты генотипов G308A полиморфизма гена *TNF-α* в популяции находились в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,000$). Генотип G/G гена *TNF-α* встречался у 79,1 % лиц, генотип G/A – в 19 % случаев и, наконец, генотип A/A был только у 1,9 % мужчин. Депрессия у лиц, носителей генотипа G/A гена *TNF-α* встречается в 2,3 раза чаще (95 % ДИ 1,202–4,463; $p = 0,011$), чем у носителей генотипа G/G (см. табл. 2).

Самым распространенным оказался гомозиготный генотип гена *APOE* ε3/ε3 – 61,6 %, гетерозиготные генотипы ε3/ε4 и ε2/ε3 встречались соответственно у 17,5 и 14,9 % лиц в популяции. Гетерозиготный генотип ε2/ε4 наблюдался у 3,1 % лиц, а генотип ε4/ε4 – у 2,9 % в популяции. Носительство генотипа ε3/ε4 гена *APOE* увеличивает шанс развития депрессии в 2,167 раза (95 % ДИ 1,1–4,266; $p = 0,024$) в сравнении с носительством генотипа ε3/ε3 (см. табл. 2).

Обсуждение

Депрессия это сложное заболевание, в патофизиологических проявлениях которого участвуют различные системы (центральная нервная система, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось, вегетативная нервная и иммунная системы) [18, 19]. Одним из общих механизмов, объясняющим связь атеросклероза и депрессии являются провоспалительные процессы, повреждающие иммунную систему, вызывающие повышенный окислительный стресс и метаболические нарушения [15, 20]. Еще в 1999 г. М. Маес предложил новую модель депрессии как системы воспалительного ответа, [21], эта теория была позднее расширена и теперь называется «цитокиновой теорией» [22]. В контексте этой теории мы рассмотрели полиморфизм G-174C (rs 1800795) гена *IL-6*. Оказалось, что носительство генотипов С/G и G/G увеличивает почти в 3 раза вероятность возникновения депрессии, чем наличие генотипа С/С [23]. А также рассмотрели связь полиморфизма G308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли *TNF-α* и депрессии, установили, что депрессия у носителей генотипа G/A встречается в 2,3 раза чаще, чем у носителей генотипа G/G [24].

Исторически первая теория возникновения депрессии — моноаминовая гипотеза, которая была предложена в 60-х годах XX в., согласно этой теории, синтез, везикулярный транспорт и рецепторы моноаминовых нейромедиаторов играют важную роль в развитии депрессии [25]. Известно, что распространенность депрессии у пациентов с ИБС до трех раз выше, чем в общей популяции [26]. И наоборот, риск дальнейших сердечных событий после ИБС в течение 24 месяцев также увеличивается в 1,6–2,7 раза, если пациенты страдают от коморбидной депрессии [27]. В качестве возможных объяснений этой двунаправленной связи обсуждаются несколько психосоциальных, поведенческих, нейрофизиологических и биологических механизмов [27]. Одним из механизмов может быть «генетическое перекрытие», т.е. участие одних и тех же генов в патогенезе как ИБС, так и депрессии [28]. В этом контексте ген переносчика серотонина (семейство переносчиков растворенных веществ 6, член 4, *SLC6A4*) является предполагаемым кандидатом, поскольку наличие L-аллеля может способствовать нежелательным сердечно-сосудистым фенотипам, таким как инфаркт миокарда, легочная гипертензия, и генетической предрасположенности к развитию ИБС [29].

В нашей популяции вероятность возникновения депрессии была выше среди носителей, в генотипе которых есть «короткая» аллель S. Мы установили, что в популяции вероятность депрессии была более чем в 2 раза выше у лиц-носителей SL_A гена *SLC6A4*, чем у носителей генотипа $L_A L_A$ [30]. Исследования *in vitro* показали, что аллель S связан с более низким уровнем экспрессии мРНК *SLC6A4* и более низкой экспрессией транспортера серотонина на мембранах и, как следствие, с более низкой способностью к обратному захвату серотонина по сравнению с аллелем L [31]. Схожие результаты были получены В.Е. Голимбет и соавт. [32], изучивших комплексную роль полиморфизма гена *5HTTLPR* в развитии депрессии при ИБС с учетом преципитирующих факторов и особенностей личности больных. Наличие аллеля S в присутствии нозогенного фактора повышало риск депрессии в 7 раз [32]. В 2006 г. X.Z. Hu et al. [33] выявили однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs25531 (A → G) вблизи области полиморфизма 5-HTTLPR. Этот полиморфизм, по-видимому, демонстрирует неравновесное сцепление с 5-HTTLPR, а вариант G встречается только у носителей «длинного» аллеля L. Замена A → G вызывает появление аллеля L_G — функционального аналога аллеля S 5-HTTLPR [33, 34]. Это связано с тем, что замена A →

G создает сильный AP2–DNA-сайт связывания, который, в свою очередь, подавляет транскрипцию *SLC6A4* у носителей аллеля L_G [34]. В нашей популяции лица, носители $L_A L_G$, имели почти в 3 раза выше шанс возникновения депрессии, чем носители гомозиготного генотипа $L_A L_A$ [30].

В контексте моноаминовой теории развития депрессии был проведен метаанализ большого количества генов-кандидатов, связанных с дофаминергической системой, которая представляет собой своеобразный индикатор психопатологии или, напротив, психического благополучия и является неотъемлемой частью мотивации, обучения и обработки вознаграждения [35]. Например, была показана связь генов рецепторов дофамина (*DRD2* и *DRD4*), гена переносчика дофамина (*SLC6A3*); гена фермента катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) с депрессией, для каждого из этих генов были идентифицированы полиморфные варианты, которые были связаны с точечными мутациями или полиморфизмами tandemных повторов [35]. Мы смогли показать, что шанс возникновения депрессии более чем в 3 раза больше у носителей «длинных» аллелей, чем «коротких» гена *DRD4*, а среди носителей генотипа 9/9 гена *SLC6A3* шанс наличия депрессии был выше в сравнении с представителями всех других генотипов почти в 4 раза [36]. Носительство генотипа T/C гена *DRD2/ANKK1/Taq1A* повышало шанс возникновения депрессии в сравнении с носителями гомозиготного генотипа C/C почти в 4 раза [37]. Носительство гетерозиготного генотипа G/A гена *COMT* повышало шанс на 46 % возникновения депрессии, чем у лиц с генотипом A/A [38], что соотносится с данными по исследованию данного полиморфизма в европейских популяциях [39].

С другой стороны, M. Elovainio et al. [40] получили результаты о связи полиморфизма гена дофаминового рецептора D4 (*DRD4*) с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Наличие полиморфизма *DRD4* с 2 или 5 аллелями было связано с высоким уровнем холестерина ЛПВП у мужчин и с низким уровнем холестерина ЛПВП у женщин [40]. В исследовании, проведенном W. Lü, et al. [41] установлено, что носители аллеля A гена *COMT* rs4680 уязвимы к негативному воздействию неблагоприятных стрессовых событий в детстве, что способствует нарушению регуляции развития стрессовых физиологических систем, и характеризуется снижением реактивности частоты сердечных сокращений, систолического арте-

риального давления и диастолического артериального давления (ДАД) на первое воздействие стресса, а также нарушением привыкания ДАД к повторным воздействиям стресса, которые наблюдались только у носителей генотипа GA/AA, но не у носителей генотипа GG [41].

Особый интерес представляют ассоциации между депрессией и полиморфными вариантами гена *APOE*. В популяции г. Новосибирска уже наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение экспрессии гена *APOE* ($p < 0,0001$) в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида [42]. В популяциях г. Новосибирска наиболее высокий уровень общего холестерина был характерен для генотипа *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ [43]. Этот ген также обсуждался в контексте этиопатогенеза депрессии – сосудистой теории, которая постулирует, что депрессия возникает из-за нарушения кровоснабжения нервной ткани. Согласно этой теории, сосудистые нарушения могут вызывать депрессию, а также другие психические заболевания, такие как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз. Предположительно, может существовать сложная связь между генетическими вариантами и возникновением различных психопатологий [44]. Мы смогли установить, что носительство генотипа $\epsilon 3/4$ гена *APOE* увеличивает шанс развития депрессии более чем в 2 раза в сравнении с носительством генотипа $\epsilon 3/3$ [45].

Заключение

Демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и атеросклероз-связанных сердечно-сосудистых заболеваний представляет значительный научный и клинический интерес и может в дальнейшем раскрыть механизмы двунаправленной связи, посредством которых депрессия и сердечно-сосудистые заболевания потенцируют друг друга.

Таким образом, воспроизводимые генные ассоциации являются многообещающими для прогнозирования, диагностики и терапии как сердечно-сосудистых, так и психических заболеваний.

Список литературы / References

1. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 256 с. [Smulevich A.B. Depression in general practice: manual for doctors. Moscow: Medical information agency, 2007. 256 p. (In Russ)].
2. Ying Z., Xiaocan J., Yongli Y., Na S., Shuyan S., Wei W. Change in the global burden of depression from 1990–2019 and its prediction for 2030. *J. Psychiatr. Res.*, 2024; 178: 16–22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.07.054
3. Woody C.A., Ferrari A.J., Siskind D.J., Whiteford H.A., Harris M.G. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J. Affect. Disord.* 2017; 219: 86–92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.003
4. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиол. вестн.*, 2021; 16 (1): 64–72. [Sergienko I.V., Ansheles A.A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*, 2021; 16 (1): 64–72. (In Russ.)]. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
5. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lüschen M.L., Lullgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 2016; 37 (29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
6. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачев Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 38 (1): 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balahonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovskij M.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovskij S.D., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Anciferov M.B., Ansheles A.A., Aronov D.M., Ahmedzhanov N.M., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Erejin S.Ya., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziołova N.A., Kosmachev E.D., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibitskij V.V., Smolenskaja O.G., Filippov A.E., Halimov Ju.S., Chazova I.E., Shestakova M.V., Jakushin S.S. Diagnostika i korektsija naruszenij lipidnogo obmena s celnju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendatsii. VII peresmotr. *Ateroskleroza i dislipidemii*, 2020; 38 (1): 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002]

- da S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibickiy V.V., Smolenskaya O.G., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shestakova M.V., Yakushin S.S. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2020; 38 (1): 7–40. (In Russ.]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
7. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; 4 (53): 27–34. [Yezhov M.V., Chubykina U.V., Dmitriev V.A. Difficulties in achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2023; 4 (53): 27–34. (In Russ)].
 8. Ложкина Н.Г., Воскобойников Ю.Е., Копылов В.Н., Пархоменко О.М., Воевода М.И. Два подхода к построению моделей прогноза риска прогрессирующего атеросклероза. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2023; 38 (2): 89–97. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97 [Lozhkina N.G., Voskoboynikov Yu.E., Kopylov V.N., Parkhomenko O.M., Voevoda M.I. Two approaches to modeling the risk of progressive atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2023; 38 (2): 89–97. (In Russ.]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97
 9. Li X., Zhou J., Wang M., Yang C., Sun G. Cardiovascular disease and depression: a narrative review. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1274595. doi: 10.3389/fcvm.2023.1274595
 10. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.R., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., de Wit C., Bugiardini R.; ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (17): 1687–1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913
 11. Zeng J., Qiu Y., Yang C., Fan X., Zhou X., Zhang C., Zhu S., Long Y., Hashimoto K., Chang L., Wei Y. Cardiovascular diseases and depression: A meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *Mol. Psychiatry*, 2025; 30 (9): 4234–4246. doi: 10.1038/s41380-025-03003-2
 12. Zhao S., Zhu L., Yang J. Association between depression and macrovascular disease: a mini review. *Front. Psychiatry*, 2023; 14: 1215173. doi: 10.3389/fpsy.2023.1215173
 13. Huang P., Yan L., Li Z., Zhao S., Feng Y., Zeng J., Chen L., Huang A., Chen Y., Lei S., Huang X., Deng Y., Xie D., Guan H., Peng W., Yu L., Chen B. Potential shared gene signatures and molecular mechanisms between atherosclerosis and depression: Evidence from transcriptome data. *Comput. Biol. Med.*, 2023; 152: 106450. doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.106450
 14. Serna-Rodríguez M.F., Bernal-Vega S., de la Barquera J.A.O., Camacho-Morales A., Pérez-Maya A.A. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation. *J. Neuroimmunol.*, 2022; 371: 577951. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577951
 15. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Maljutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
 16. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ДиаСофт, 2002. 608 с. [Buül A., Tsefel P. SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns. Saint-Petersburg: DiaSoft, 2002. 608 p. (In Russ.].
 17. Гланц С. Биомедицинская статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glanz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.].
 18. Otte C., Gold S.M., Penninx B.W., Pariante C.M., Etkin A., Fava M., Mohr D.C., Schatzberg A.F. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 2016; 2: 16065. doi: 10.1038/nrdp.2016.65
 19. Correia A.S., Cardoso A., Vale N. Highlighting immune system and stress in major depressive disorder, parkinson's, and alzheimer's diseases, with a connection with serotonin. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22: 8525. doi: 10.3390/ijms22168525
 20. Correia A.S., Cardoso A., Vale N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel)*, 2023; 12 (2): 470. doi: 10.3390/antiox12020470
 21. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 461: 25–46. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_2
 22. Schwabe I., Milaneschi Y., Gerring Z., Sullivan P.F., Schulte E., Suppli N.P., Thorp J.G., Derks E.M., Middeldorp C.M. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol. Med.*, 2019; 49 (16): 2646–2656. doi: 10.1017/S0033291719002502
 23. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена *IL-6* в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2022; 14 (5): 22–27. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.N., Gafarova A.V. Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the *IL-6* gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psychosocial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* =

- Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2022; 14 (5): 22–27. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27
24. Гагулин И.В., Громова Е.А., Гафарова А.В., Гафаров В.В. Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psychosocial). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2018; 10 (1): 43–46. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-43-46 [Gagulin I.V., Gromova E.A., Gafarova A.V., Gafarov V.V. G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2018; 10(1):43–46. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-43-46
 25. Schwabe I., Milaneschi Y., Gerring Z., Sullivan P.F., Schulte E., Suppli N.P., Thorp J.G., Derks E.M., Middeldorp C.M. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol. Med.*, 2019; 49 (16): 2646–2656. doi: 10.1017/S0033291719002502
 26. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (21): 1365–1372. doi: 10.1093/eurheartj/eh462
 27. Baune B.T., Stuart M., Gilmour A., Wersching H., Heindel W., Arolt V., Berger K. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Transl. Psychiatry*, 2012; 2 (3): e92. doi: 10.1038/tp.2012.18
 28. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl. Psychiatry*, 2017; 7 (1): e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261
 29. Warnke K., Brandt J., Jörgens S., Arolt V., Beer K., Domschke K., Haverkamp W., Kuhlmann S.L., Müller-Nordhorn J., Rieckmann N., Schwarte K., Ströhle A., Tschorn M., Waltenberger J., Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *J. Affect. Disord.*, 2020; 277: 531–539. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.046
 30. Гафаров В.В., Громова Е.А., Губина М.А., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Связь полиморфизмов гена серотонинового транспортера SLC6A4 с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2024; 124 (2): 135–139. doi: 10.17116/jnevro2024124021135 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Gubina M.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. The association of polymorphisms of the serotonin transporter gene SLC6A4 with depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2024; 124 (2): 135–139. (In Russ.]. doi: 10.17116/jnevro2024124021135
 31. Heils A., Teufel A., Petri S., Stuber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.*, 1996; 66 (6): 2621–2624. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
 32. Голимбет В.Е., Волель Б.А., Должигов А.В., Исаева М.И. Исследование роли полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина в развитии депрессии при ишемической болезни сердца. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012; 112 (8): 63–69. [Golimbet V.E., Volel B.A., Dolzhikov A.V., Isaeva M.I. Study of the role of 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in the development of depression in ischemic heart disease. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012; 112 (8): 63–69. (In Rus.].
 33. Hu X.Z., Lipsky R.H., Zhu G., Akhtar L.A., Taubman J., Greenberg B.D., Xu K., Arnold P.D., Richter M.A., Kennedy J.L., Murphy D.L., Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006; 78: 815–826. doi: 10.1086/503850
 34. Wendland J.R., Martin B.J., Kruse M.R., Lesch K.P., Murphy D.L. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol. Psychiatry*, 2006; 11: 224–226. doi: 10.1038/sj.mp.4001789
 35. López-León S., Janssens A.C., González-Zuloeta Ladd A.M., Del-Favero J., Claes S.J., Oostra B.A., van Duijn C.M. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 2008; 13 (8): 772–785. doi: 10.1038/sj.mp.4002088
 36. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*, 2012; 2: 35–40. [Gafarov V.V., Voevoda M.I., Gromova E.A., Maksimov V.N., Gagulin I.V. Association of depression with polymorphism of genes of the neurotransmitter system of the brain in an open population among men aged 25–64 years in a metropolis of Western Siberia (Novosibirsk) (Epidemiological study under the WHO program “MONICA-psychosocial”). *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V. M. Bekhterev*, 2012; 2: 35–40. (In Rus.].
 37. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2019; 11 (2): 37–41. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Association of *DRD2/ANKK1 Taq1A* polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). *Neurology, Neuropsychiatry,*

- Psychosomatics*, 2019;11(2):37–41. (In Rus.)). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41
38. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена *COMT* с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2021; 13 (2): 19–25. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Association of polymorphic marker Val158Met of *COMT* gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):19–25. (In Rus.)). doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25
 39. Antypa N., Drago A., Serretti A. The role of *COMT* gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2013; 37 (8): 1597–1610. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.006
 40. Elovainio M., Puttonen S., Heponiemi T., Reuter M., Kivimäki M., Viikari J., Keltikangas-Järvinen L. Relationship between *DRD4* polymorphism and lipid metabolism: what is the role of novelty seeking? *Neuropsychobiology*, 2005; 51 (1): 53–58. doi: 10.1159/000082856
 41. Lü W., Ji H., Li Y. Early life adversity and cardiovascular responses to repeated stress among adolescents: Moderating role of *COMT* gene rs4680 polymorphism. *Psychoneuroendocrinology*, 2023; 150: 106029. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106029
 42. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36 (4): 156–163 [Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36 (4): 156–163. (In Russ.)). doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163
 43. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Ромашенко А.Г. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз. *Атеросклероз*, 2008; 4 (1): 11–26. [Voevoda M.I., Shakhtschneider E.V., Maximov V.N., Kulikov I.V., Romaschenko A.G. Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008; 4 (1): 11–26. (In Russ.)].
 44. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease. *Front. Psychiatry*, 2018; 9: 334. doi: 10.3389/fpsy.2018.00334
 45. Гафаров В.В., Громова Е.А., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Молекулярно-генетические маркеры (ген *APOE*) и депрессия среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 271–274. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-271-274 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Shakhtshneider E.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Molecular genetic markers (*APOE* gene) and depression among individuals aged 25–64 years (WHO international program “MONICA-PSYCHOSOCIAL”). *Atherosclerosis*, 2023; 19 (3): 271–274. (In Russ.)). doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-271-274

Сведения об авторах:

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Елена Алексеевна Громова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Игорь Вячеславович Гагулин, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Кристина Владимировна Лихенко-Логвиненко, младший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

Альмира Валерьевна Гафарова, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Information about the authors:

Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Elena A. Gromova, doctor of medical sciences, leading researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of molecular genetical research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Elena V. Shakhtshneider, doctor of medical sciences, leader researcher in the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Igor V. Gagulin, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Kristina V. Likhenko-Logvinenko, junior researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

Almira V. Gafarova, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Статья поступила 15.05.2025
После доработки 17.07.2025
Принята к печати 12.08.2025

Received 15.05.2025
Revision received 17.07.2025
Accepted 12.08.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-320-329

Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении**О.В. Тузовская, Я.В. Полонская, Е.В. Гарбузова, Е.В. Каштанова, Ю.И. Рагино**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования: выявить ассоциации между провоспалительными цитокинами висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. **Материал и методы.** В исследование были включены 101 человек в возрасте 25–65 лет. Проводилось анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, а также забор крови натощак и биоптатов висцеральной жировой ткани во время плановой операции. Энзиматическими методами в крови были определены показатели липидного профиля и глюкозы. Из биоптатов висцеральной жировой ткани были приготовлены гомогенаты. В крови и полученных гомогенатах жировой ткани методом мультиплексного анализа определялся уровень фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1). **Результаты.** Обнаружена слабая положительная связь между уровнями IL-6 в сыворотке крови и жировой ткани. Между IL-6 висцеральной жировой ткани и индексом VAI, а также между MCP-1 висцеральной жировой ткани и индексами LAP и VAI выявлена слабая положительная связь. Уровень MCP-1 в висцеральной жировой ткани прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности LAP (6,255 [1,648; 10,862], $p = 0,008$), TNF- α – с индексом инсулинорезистентности VAI (1,076 [0,335; 1,817], $p = 0,005$). **Заключение.** Из изученных нами провоспалительных цитокинов связь с индексами инсулинорезистентности была показана для MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани. При этом MCP-1 прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF- α – с индексом VAI.

Ключевые слова: провоспалительный цитокин, висцеральная жировая ткань, MCP-1, IL-6, TNF- α .

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН по Государственному заданию № FWNR-2024-0002.

Автор для переписки. Тузовская О.В., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Для цитирования. Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 320–329. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-320-329

Associations of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity**O.V. Tuzovskaya, Ya.V. Polonskaya, E.V. Garbuzova, E.V. Kashtanova, Yu.I. Ragino**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim. To identify associations between proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity. **Materials and methods.** The study was conducted on 101 people aged 25–65 years. Questionnaires, anthropometry, blood pressure measurements, as well as fasting blood sampling and visceral adipose tissue biopsies during elective surgery were conducted. Enzymatic methods were used to determine the parameters of the lipid profile and glucose in the blood. Homogenates were prepared from biopsies of visceral adipose tissue. The level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1) was determined in blood and obtained homogenates of adipose tissue by multiplex analysis. **Results.** A weak positive relationship was found between serum IL-6 levels and adipose tissue. A weak positive relationship was found between IL-6 visceral adipose tissue and the VAI index, as well as between MCP-1 visceral adipose tissue and the LAP and VAI indices. The level of MCP-1 in visceral adipose tissue is directly associated with the LAP insulin resistance index (6,255 [1,648; 10,862], $p = 0.008$), TNF- α – with the VAI insulin resistance index (1,076 [0.335; 1,817], $p = 0.005$). **Conclusion.** Of the proinflammatory cytokines we studied, an association with insulin resistance was shown for MCP-1 and TNF- α visceral adipose tissue. At the same time, MCP-1 is directly associated with the LAP index, and TNF- α is directly associated with the VAI index.

Keywords: cytokine, visceral adipose tissue, MCP-1, IL-6, TNF- α .

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Tuzovskaya O.V., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Citation. Tuzovskaya O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 320–329. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-320-329

Введение

Ожирение является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, включающих сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и атеросклероз [1]. Особое значение в этом контексте имеет распределение жировой ткани. Абдоминальное ожирение (АО), характеризующееся накоплением жира вблизи внутренних органов, напрямую связано с повышенным риском развития ССЗ и метаболических нарушений [1, 2]. Согласно данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ-3, распространенность АО в Российской Федерации достигает 44,2 % [3]. Современные научные представления рассматривают жировую ткань не только как резервуар для хранения липидов, но и как активный эндокринный орган, секретирующий широкий спектр биологически активных молекул – адипокинов [4]. Эти молекулы играют ключевую роль в формировании порочного круга ожирения и способствуют развитию других компонентов метаболического синдрома. К числу молекул, синтезируемых жировой тканью, относятся провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемоаттрактант-

ный белок-1 (MCP-1), поддерживающие хроническое воспаление в жировой ткани [5–7]. Также существуют данные, подтверждающие, что источником провоспалительных цитокинов являются в большей степени клетки висцерального жирового депо, нежели других локализаций [8, 9]. Доподлинно известно, что данные молекулы вносят значительный вклад в патогенез атеросклероза, ведущего к возникновению основной причины смерти и инвалидизации во всем мире – атеросклеротического ССЗ [8, 10]. Таким образом, изучение провоспалительных цитокинов в висцеральной жировой ткани, особенно в их связи с метаболическими нарушениями, сопровождающимися АО, представляет собой актуальную задачу.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциаций между провоспалительными цитокинами висцеральной жировой ткани и метаболическими нарушениями, наблюдающимися при АО.

Материал и методы

Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

В исследование включен 101 человек в возрасте 25–65 лет, госпитализированные в хирур-

гическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки или холецистэктомии при желчнокаменной болезни (ЖКБ), или полипов, или дивертикулов толстой кишки).

Обследование пациентов включало сбор анамнестических данных, антропометрию – измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Врачом-исследователем проводилось 3-кратное измерение артериального давления (АД) (с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON с регистрацией среднего значения трех измерений).

Перед операцией (при поступлении в отделение плановой хирургии) у пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак, после 12-часового ночного периода голодания. Энзиматическими методами с использованием реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) в крови были определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и глюкозы. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитаны при помощи формулы Фридвальда [11], холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП) рассчитан по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$. Определяли соотношение ТГ/ХС ЛПВП , индекс инсулинорезистентности TyG по формуле $(\text{Ln (ТГ в мг/дл} \times \text{Глюкоза в мг/дл)}) / 2$ [12, 13], индекс LAP (lipid accumulation product) по следующим формулам:

для мужчин: $(\text{ОТ в см} - 65) \times \text{ТГ в ммоль/л}$;

для женщин: $(\text{ОТ в см} - 58) \times \text{ТГ в ммоль/л}$
и индекс VAI (visceral obesity index) (формула

для мужчин: $\text{ОТ}/(39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ХС ЛПВП})$;

для женщин: $\text{ОТ}/(36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС ЛПВП})$,

где значения ТГ и ХС ЛПВП в ммоль/л [14]. Кроме того, в крови методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень адипокинов MCP-1, IL-6 и TNF- α .

Во время операции произведен забор биоптатов висцеральной жировой ткани по 3–5 г. Из биоптатов были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов чело-

века MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень MCP-1, IL-6, TNF- α .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Характер распределения количественных данных оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка. Применяли методы непараметрической описательной статистики, корреляционный анализ по Спирмену, а также множественный линейный регрессионный анализ. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), непрерывные – в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме) [Q25; Q75]. Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия АО согласно критериям ВНОК (2009): $\text{ОТ} > 80$ см у женщин и $\text{ОТ} > 94$ см у мужчин. Основная группа включала 74 человека с АО (44 мужчины, 30 женщин), группа контроля – 27 человек (7 мужчин, 20 женщин) ($p = 0,033$). Группы не отличались по возрасту: медиана составила 52,50 [41,00; 61,00] года и 51,00 [41,00; 63,00] года соответственно. Были выявлены значимые различия в ИМТ: в основной группе ИМТ составил 31,62 [27,66; 35,51] кг/м^2 , в группе контроля – 23,63 [20,31; 29,00] кг/м^2 ($p < 0,001$). Не было получено значимых различий для систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также для анамнестических данных, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, сахарный диабет 2 типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курения.

Среди пациентов из основной группы уровень ТГ был в 1,3 раза выше ($p = 0,002$), а ХС ЛПВП в 1,3 раза ниже ($p = 0,002$), чем у пациентов из группы контроля. В основной группе индексы инсулинорезистентности ТГ/ХС ЛПВП в 1,6 раза ($p < 0,001$), TyG в 1,04 раза ($p = 0,002$), LAP в 2,6 раза ($p < 0,001$), VAI в 1,4 раза ($p = 0,001$) превышали показатели пациентов из контрольной группы.

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО выявлены ожидаемые метаболические нарушения: более высокий ИМТ, более высокий уровень ТГ, более низкий уровень ХС ЛПВП, а также более высокие индексы инсулинорезистентности (табл. 1).

Для поиска ассоциаций между провоспалительными цитокинами сыворотки крови и висцеральной жировой ткани в общей груп-

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия абдоминального ожирения

Table 1

Clinical characteristics of the patients included in the study, depending on the presence of abdominal obesity

Параметр / Parameter	Без АО / Without AO, n = 27	С АО / With AO, n = 74	p
Мужчины / Men, n (%)	7 (26)	44 (60)	0,033
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	51,00 [41,00; 63,00]	52,50 [41,00; 61,00]	0,923
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me [Q25; Q75]	23,63 [20,31; 29,00]	31,62 [27,66; 35,51]	0,0001
САД, мм рт. ст./ SBP, mmHg., Me [Q25; Q75]	126,50 [113,50; 138,00]	129,75 [120,50; 143,00]	0,171
ДАД, мм рт. ст./ DBP, mmHg., Me [Q25; Q75]	82,00 [75,00; 87,00]	82,25 [77,50; 91,13]	0,473
Курение/ Smoking, n (%)	6 (22)	27 (36)	0,178
АГ в анамнезе / History of AH, n (%)	9 (33)	41 (55)	0,051
ИБС в анамнезе / History of CHD, n (%)	0 (0)	6 (8)	0,129
Ишемический инсульт в анамнезе / History of IS, n (%)	0 (0)	3 (4)	0,291
СД-2 в анамнезе / History of DM2, n (%)	1 (4)	10 (14)	0,163
НАЖБП в анамнезе/ History of NAFLD, n (%)	1 (4)	12 (16)	0,098
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l, Me [Q25; Q75]	5,35 [4,41; 5,87]	5,01 [4,04; 5,71]	0,313
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l, Me [Q25; Q75]	1,18 [0,90; 1,69]	1,50 [1,20; 2,01]	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	1,69 [1,21; 2,00]	1,30 [0,98; 1,55]	0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	3,18 [2,10; 3,71]	2,96 [2,07; 3,56]	0,602
ХС-нелПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	3,67 [2,72; 4,44]	3,76 [2,78; 4,51]	0,724
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l, Me [Q25; Q75]	5,60 [5,40; 6,40]	6,05 [5,50; 6,70]	0,159
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,78 [0,56; 0,94]	1,23 [0,89; 1,73]	0,0001
Индекс TyG / TyG index	4,20 [4,12; 4,34]	4,38 [4,23; 4,56]	0,002
Индекс LAP/ LAP index	24,32 [13,84; 45,90]	64,40 [37,00; 96,06]	0,0001
Индекс VAI / VAI index	1,32 [0,72; 1,71]	1,80 [1,25; 2,96]	0,001

Примечание. n – количество наблюдений; p – значимость различий между пациентами с АО и без АО; АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2 типа; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС нелПВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности.

Note. AO – abdominal obesity; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; AH – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; IS – ischemic stroke; DM2 – type 2 diabetes mellitus; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; VAI – visceral adiposity index; LAP – lipid accumulation product.

пе был проведен корреляционный анализ, что позволило обнаружить слабую положительную связь между IL-6 в сыворотке и жировой ткани ($r = 0,272$, $p = 0,022$) (табл. 2). При проведении корреляционного анализа в группах с АО и без АО положительная связь для IL-6 сохранялась для участников с АО ($r = 0,365$, $p = 0,007$), а также прослеживалась слабая положительная связь для MCP-1 в сыворотке крови и жировой

ткани ($r = 0,242$, $p = 0,039$). В группе без АО значимых ассоциаций не было получено.

В дальнейшем IL-6, MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани были включены в корреляционный анализ с метаболическими параметрами (ОТ, ИМТ, САД, ДАД) и индексами инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП, TyG, LAP, VAI) в общей группе. Выявлены слабые положительные связи между IL-6 и индексом VAI ($r = 0,213$, $p = 0,048$) и между MCP-1 и

Таблица 2

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани в общей группе

Table 2

Correlation analysis of proinflammatory cytokines in blood serum and visceral adipose tissue in the general group

Провоспалительные цитокины в крови / Proinflammatory cytokines in blood serum	Провоспалительные цитокины в ВЖТ / Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
IL-6, пг/мл	0,272 $p = 0,022$	0,178 $p = 0,120$	0,209 $p = 0,083$
MCP-1, пг/мл	0,116 $p = 0,285$	0,113 $p = 0,267$	0,109 $p = 0,310$
TNF- α , пг/мл	0,050 $p = 0,663$	0,059 $p = 0,581$	0,055 $p = 0,627$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; IL-6 – interleukin-6; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; TNF- α – tumor necrosis factor- α .

Таблица 3

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами в общей группе

Table 3

Correlation analysis of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic parameters in the general group

Метаболический параметр / Metabolic parameter	Провоспалительные цитокины в ВЖТ / Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
ОТ, см / WC, cm	0,109 $p = 0,313$	0,120 $p = 0,238$	-0,070 $p = 0,520$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,081 $p = 0,453$	0,114 $p = 0,261$	-0,086 $p = 0,426$
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg.	0,0001 $p = 0,100$	0,000 $p = 1,000$	0,037 $p = 0,731$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg.	-0,005 $p = 0,801$	-0,005 $p = 0,958$	0,003 $p = 0,979$
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,179 $p = 0,098$	0,195 $p = 0,053$	0,136 $p = 0,207$
Индекс TyG / TyG index	0,156 $p = 0,149$	0,189 $p = 0,062$	0,179 $p = 0,095$
Индекс LAP / LAP index	0,156 $p = 0,149$	0,203 $p = 0,044$	0,043 $p = 0,688$
Индекс VAI / VAI index	0,213 $p = 0,048$	0,220 $p = 0,028$	0,136 $p = 0,208$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; WC – waist circumference; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

индексом LAP ($r = 0,203$, $p = 0,044$), и индексом VAI ($r = 0,220$, $p = 0,028$) (табл. 3).

В группе с АО обнаружены следующие корреляции: слабая положительная связь между IL-6 и индексами ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,270$,

$p = 0,029$), LAP ($r = 0,275$, $p = 0,027$) и VAI ($r = 0,281$, $p = 0,023$), слабая положительная связь между MCP-1 и индексами ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,242$, $p = 0,039$), LAP ($r = 0,295$, $p = 0,011$) и индексом VAI ($r = 0,295$, $p = 0,011$), а также

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами в группе с АО

Correlation analysis of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic parameters in group with AO

Метаболический параметр / Metabolic parameter	Провоспалительные цитокины в ВЖТ/ Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	МСР-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
ОТ, см / WC, cm	0,207 $p = 0,098$	0,142 $p = 0,230$	0,062 $p = 0,622$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,122 $p = 0,331$	0,112 $p = 0,346$	0,036 $p = 0,773$
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg.	0,002 $p = 0,986$	-0,012 $p = 0,919$	0,117 $p = 0,348$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg.	-0,006 $p = 0,962$	-0,005 $p = 0,966$	-0,005 $p = 0,968$
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,270 $p = 0,029$	0,242 $p = 0,039$	0,232 $p = 0,060$
Индекс TyG / TyG index	0,205 $p = 0,101$	0,226 $p = 0,055$	0,238 $p = 0,054$
Индекс LAP / LAP index	0,275 $p = 0,027$	0,295 $p = 0,011$	0,167 $p = 0,181$
Индекс VAI / VAI index	0,281 $p = 0,023$	0,295 $p = 0,011$	0,246 $p = 0,047$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; WC – waist circumference; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

слабая положительная связь между TNF- α и индексом VAI ($r = 0,246$, $p = 0,047$) (табл. 4).

Следующим шагом стало включение провоспалительных цитокинов в модель множественной линейной регрессии. Результаты анализа моделей множественной линейной регрессии, включающих возраст и пол, наличие АО, гипергликемии, АГ, показали, что МСР-1, выступающий в качестве зависимой переменной, прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности LAP, а TNF- α – с индексом VAI (табл. 5). При включении в модель индексов TyG, ТГ/ХС ЛПВП изучаемые адипокины не продемонстрировали ассоциаций.

Значимых ассоциаций между IL-6 в висцеральной жировой ткани и изучаемыми метаболическими параметрами и индексами инсулинорезистентности получено не было.

Обсуждение

Несмотря на убедительные доказательства ключевой роли ожирения в развитии инсулино-

резистентности, механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются предметом обсуждения. Наиболее перспективным объяснением считается высвобождение увеличенными адипоцитами свободных жирных кислот, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, запускающее системное вялотекущее воспаление, которое, в свою очередь, способствует нарушению чувствительности тканей к инсулину [15].

При ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов и секреция ими хемоаттрактантных молекул, таких как МСР-1 и MIF, и провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6). Эти молекулы привлекают в жировую ткань иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные иммунные клетки способствуют поддержанию хронического воспаления в жировой ткани, что запускает формирование инсулинорезистентности и атеросклероза [16, 8]. МСР-1, или CCL2, относится к семейству СС хемокинов. Хемокины пред-

Модель множественной линейной регрессии ассоциаций MCP-1 и TNF- α в висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями

Table 5

Model of multiple linear regression of MCP-1 and TNF- α associations in visceral adipose tissue with metabolic disorders

Независимая переменная / Independent variable	MCP-1 В [95,0 % ДИ для В]	TNF- α В [95,0 % ДИ для В]
Возраст, лет / Age, years	2,024 [-15,388; 19,436] $p = 0,818$	0,014 [-0,116; 0,144] $p = 0,828$
Пол, муж. vs жен. / Sex, men vs women	257,368 [-153,752; 668,489] $p = 0,217$	-0,961 [-4,121; 2,198] $p = 0,546$
АО, есть vs нет / AO, yes vs not	-76,864 [-583,948; 430,220] $p = 0,764$	-76,864 [-583,948; 430,220] $p = 0,764$
Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л / Glucose $\geq 6,1$ mmol/l	-116,895 [-506,839; 273,049] $p = 0,553$	-116,895 [-506,839; 273,049] $p = 0,553$
АД $\geq 140/90$ мм рт. ст./ лечение АГ / BP $\geq 140/90$ mm Hg. or AH treatment	-246,905 [-669,957; 176,147] $p = 0,249$	-0,353 [-3,606; 2,901] $p = 0,189$
Индекс LAP/ LAP index	6,255 [1,648; 10,862] $p = 0,008$	–
Индекс VAI/ VAI index	–	1,076 [0,335; 1,817] $p = 0,005$

Примечание. p – значимость для В; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; АО – абдоминальное ожирение; АД – артериальное давление.

Note. AO – abdominal obesity; BP – blood pressure; AH – arterial hypertension; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

ставляют собой семейство сигнальных белков молекулярной массой 8-14 кДа, секретируемых клетками иммунной системы. Их роль заключается в регуляции движения других клеток в ответ на химический стимул (хемотаксис) [7]. Хорошо известно участие MCP-1 в патогенезе атеросклероза: высокое содержание MCP-1 в атеросклеротических бляшках связано с увеличением размера липидных ядер, снижением содержания коллагена, уменьшением количества гладкомышечных клеток, кровоизлияниями внутри бляшки, изменением матрикса и увеличением числа серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8]. В ряде крупных исследований показано, что инсулинорезистентность является частым спутником ожирения, но механизмы ее формирования продолжают активно изучаться [17]. Повышенная экспрессия MCP-1 жировой тканью способствует формированию резистентности к инсулину и инфильтрации макрофагов в жировую ткань. Уровень циркулирующего MCP-1 значительно повышается при сахарном диабете 1 и 2 типа [18]. В исследовании Y.E. Kang et al. пациенты с ожирением

имели более высокие уровни экспрессии мРНК MCP-1 и TNF- α . При этом экспрессия мРНК MCP-1 не коррелировала с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR, в отличие от TNF- α , для которого прослеживалась положительная корреляция с HOMA-IR ($r = 0,462$, $p = 0,035$) [19]. В нашем исследовании обнаружена прямая ассоциация MCP-1 в висцеральной жировой ткани с индексом инсулинорезистентности, что согласуется с мировыми данными для циркулирующего MCP-1, и расширяет их, поскольку впервые была обнаружена прямая ассоциация между индексом инсулинорезистентности и MCP-1 в висцеральной жировой ткани.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) известен как ключевой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [20]. TNF- α стимулирует эндотелиальную дисфункцию, способствует трансформации моноцитов в макрофаги и их дальнейшей активации в атеросклеротических бляшках, индуцирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способ-

ствую формированию неоинтимы [21–23]. Кроме того, он стал одним из первых медиаторов воспаления, для которого была установлена связь с инсулинорезистентностью при ожирении [24, 25]. Эта закономерность подтверждается и для TNF- α , вырабатываемого висцеральной жировой ткани [19]. Наши результаты не противоречат этим данным: TNF- α прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности VAI. Механизмы, лежащие в основе эффекта TNF- α на развитие инсулинорезистентности, до конца не изучены. Однако известно, что увеличение системного TNF- α при ожирении способствует активации ключевых сигнальных путей, включая белки IKK, p38 MAPK, JNK и PKC. Эти белки напрямую воздействуют на остатки серина в рецепторе инсулина и нарушают фосфорилирование тирозина, что приводит к развитию инсулинорезистентности в жировой ткани, мышцах и печени. TNF- α также активирует PTP1B (тирозинфосфатазу 1B), который подавляет сигнализацию инсулина путем дефосфорилирования остатков фосфотиروزина в рецепторе инсулина и белке IRS [15].

Заключение

Исследования провоспалительных цитокинов в жировой ткани, в особенности в их связи с кардиометаболическими параметрами, немногочисленны. В ходе нашего исследования удалось установить связь между MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани и индексами инсулинорезистентности. При этом MCP-1 прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF- α – с индексом VAI, что подтверждает и расширяет мировые данные.

Список литературы / References

1. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143 (21): e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
2. Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am. J. Med.*, 2018; 131 (6): 684–692.e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002
3. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Кондеева А.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Кузьякина С.О., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Реп-

кина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин К.В., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова П.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Шальнова С.А. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2023; 22 (8S): 3793. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793 [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Kuzyakina S.O., Ivlev O.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.F., Shirshova T.F., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyeva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva E.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Shalnova S.A. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (8S): 3793. (In Russ.]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793.

4. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 2000; 11 (8): 327–332. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00301-5
5. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 2010; 11: 145–156. doi: 10.1159/000289203
6. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014; 6 (10): a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
7. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.*, 2021; 101 (Pt B): 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
8. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of

- obesity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, 2021; 11 (4): 504–529.
9. Zysk B., Ostrowska L., Smarkusz-Zarzecka J., Orywal K., Mroczko B., Cwalina U. Evaluation of the diagnostic utility of selected serum adipokines and cytokines in subjects with MASLD – a pilot study. *Nutrients*, 2024; 16 (9): 1381. doi: 10.3390/nu16091381
 10. Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M., Chan S.P., Goh R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.W., Muthiah M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., ... Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2024; zwae281. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281
 11. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972; 18 (6): 499–502.
 12. Lee J.W., Lim N.K., Park H.Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr. Disord.*, 2018; 18: 33. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0259-x>
 13. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*, 2018; 6: 1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3
 14. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*, 2019; 16 (1): 27–32. doi: 10.14341/omet10082 [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*, 2019; 16 (1): 27–32. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet10082
 15. Ahmed B., Sultana R., Greene M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed. Pharmacother.*, 2021; 137: 111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315
 16. McArdle M.A., Finucane O.M., Connaughton R.M., McMorro A.M., Roche H.M. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2013; 4: 52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052
 17. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*, 2020; 17 (1): 48–55. doi: 10.14341/omet9759 [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*, 2020; 17 (1): 48–55. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9759
 18. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116 (6): 1494–1505. doi: 10.1172/JCI26498
 19. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One*, 2016; 11 (4): e0154003. doi: 10.1371/journal.pone.0154003
 20. Rolski F., Blyszczuk P. Complexity of TNF- α signaling in heart disease. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (10): 3267. doi: 10.3390/jcm9103267
 21. Okoro E.U. TNF α -induced LDL cholesterol accumulation involve elevated LDLR cell surface levels and SR-B1 downregulation in human arterial endothelial cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (12): 6236. doi: 10.3390/ijms22126236
 22. Williams J.W., Huang L.H., Randolph G.J. Cytokine circuits in cardiovascular disease. *Immunity*, 2019; 50(4):941–954. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.007
 23. Boosani C.S., Burela L. The exacerbating effects of the tumor necrosis factor in cardiovascular stenosis: intimal hyperplasia. *Cancers*, 2024; 16 (7): 1435. doi: 10.3390/cancers16071435
 24. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259 (5091): 87–91. doi: 10.1126/science.7678183
 25. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95 (5): 2409–2415. doi: 10.1172/JCI117936

Сведения об авторах

Ольга Викторовна Тузовская, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Евгения Витальевна Гарбузова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about authors

Olga V Tuzovskaia, research assistant at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Evgeniia V. Garbuzova, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of IIPM – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 25.03.2025

После доработки 12.07.2025

Принята к печати 12.08.2025

Received 25.03.2025

Revision received 12.07.2025

Accepted 12.08.2025



doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-330-339

Клинико-функциональная и нутритивно-метаболическая характеристика неалкогольной жировой болезни печени

Е.А. Знахаренко, О.Н. Герасименко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – глобальная медико-социальная проблема, распространенность которой растет на фоне пандемии ожирения. Изучение особенностей течения заболевания у пациентов с разным нутритивным статусом требует разработки дифференцированных диагностических подходов. Цель исследования – оценить клинико-функциональные, нутритивно-метаболические показатели и разработать дополнительные диагностические маркеры нутритивных нарушений при НАЖБП. **Материал и методы.** В ходе одномоментного открытого нерандомизированного исследования проведено обследование 349 участников (235 пациентов с НАЖБП (113 – без ожирения и 122 – в сочетании с ожирением) и 114 человек контрольной группы). Всем участникам выполнена оценка нутритивного статуса, включая антропометрические измерения, биоимпедансометрию, исследование пищевого поведения и фактического питания. У пациентов с НАЖБП дополнительно проведена неинвазивная оценка степени фиброза с использованием транзитной эластометрии и расчетных индексов (FIB-4, VARD). Лабораторные исследования включали определение адипокинового профиля (висфатин, адипсин, PAI-1), уровня 25(ОН) витамина D, показателей белкового обмена. **Результаты.** У пациентов с НАЖБП выявлены значительные нутритивные нарушения: снижение потребления белка ($<0,7$ г/кг массы тела), преобладание эмоциогенного типа пищевого поведения (40,1 % при ожирении против 19,8 % в контроле), гиподинамия (72,1 % случаев). При биоимпедансометрии обнаружено снижение доли активно-клеточной массы (42 % при ожирении против 49 % в контроле) и повышение жировой массы (41 % против 32 %). Лабораторно подтверждены гипопреальбуминемия (18,1 мг/дл против 23,1 мг/дл), дефицит 25(ОН) витамина D (17,5 нг/мл против 23,0 нг/мл) и дисрегуляция адипокинового профиля. Степень фиброза F2–F4 у пациентов с НАЖБП и ожирением встречалась в 5,5 раза чаще, чем без ожирения ($p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил значимые показатели, ассоциированные с наличием фиброза: объем талии ($\beta = 0,420$), процент жировой массы ($\beta = 0,900$), уровень преальбумина ($\beta = -0,184$) и 25(ОН) витамина D ($\beta = -0,058$). **Выводы.** Разработаны дифференцированные диагностические модели: для пациентов без ожирения значимы антропометрические показатели (ОТ/ОБ), адипокины и витамин D; при ожирении – % АКМ, преальбумин и витамин D. Универсальными показателями, ассоциированными с наличием фиброза, являются: состав тела, уровень преальбумина и адипокинов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, биоимпедансометрия, фиброз печени, адипокины, витамин D, пищевое поведение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Знахаренко Е.А., e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Для цитирования. Знахаренко Е.А., Герасименко О.Н. Клинико-функциональная и нутритивно-метаболическая характеристика неалкогольной жировой болезни печени. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 330–339. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-330-339

Clinical, functional, and nutritional-metabolic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease

E.A. Znacharenko, O.N. Gerasimenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a global medical and social problem, with its prevalence increasing amid the obesity pandemic. Studying disease progression in patients with different nutritional statuses requires the development of differentiated diagnostic approaches. The study aimed to evaluate clinical, functional, and nutritional-metabolic parameters and develop additional diagnostic markers for nutritional disorders in NAFLD. **Materials and methods.** A cross-sectional, open-label, non-randomized study was conducted, involving 349 participants (235 NAFLD patients [113 without obesity and 122 with obesity] and 114 controls). All participants underwent nutritional status assessment, including anthropometric measurements, bioimpedance analysis, evaluation of eating behavior, and dietary intake analysis. NAFLD patients additionally underwent non-invasive fibrosis assessment via transient elastography and calculated indices (FIB-4, BARD). Laboratory tests included adipokine profiling (visfatin, adiponin, PAI-1), 25(OH) vitamin D levels, and protein metabolism markers (prealbumin). **Results.** NAFLD patients exhibited significant nutritional disturbances: reduced protein intake (< 0.7 g/kg body weight), predominant emotional eating (40.1 % in obese vs. 19.8 % in controls), and physical inactivity (72.1 %). Bioimpedance analysis revealed decreased active cell mass (42 % in obese vs. 49 % in controls) and increased fat mass (41 % vs. 32 %). Laboratory findings confirmed hypoprealbuminemia (18.1 vs. 23.0 mg/dL), vitamin D deficiency (17.5 vs. 23.0 ng/mL), and adipokine dysregulation. Fibrosis stage F2–F4 was 5.5 times more frequent in obese patients ($p < 0.001$). Multivariate analysis identified significant fibrosis-associated predictors: waist circumference ($\beta = 0.420$), fat mass percentage ($\beta = 0.900$), prealbumin ($\beta = -0.184$), and 25(OH)D ($\beta = -0.058$). **Conclusions.** Differentiated diagnostic models were developed: for non-obese patients, key markers were anthropometric indices (waist-to-hip ratio), adipokines, and vitamin D; for obese patients – active cell mass percentage (% ACM), prealbumin, and vitamin D. Universal fibrosis predictors included body composition parameters, prealbumin levels, and adipokines.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, bioimpedance analysis, liver fibrosis, adipokines, vitamin D, eating behavior.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence. Znakharenko E.A., e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Citation. Znakharenko E.A., Gerasimenko O.N. Clinical, functional, and nutritional-metabolic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 330–339. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-330-339

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) поражает 25 % взрослого населения мира с разбросом от 13,5 % в Африке до 31,8 % на Ближнем Востоке [1]. Высокая распространенность заболевания напрямую коррелирует с ростом показателей ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2), что привело к пересмотру традиционных представлений о его патогенезе [2]. Современные исследования рассматривают НАЖБП как компонент сердечно-сосудисто-почечно-печеночно-метаболического синдрома, подчеркивая его системный характер и связь с кардиоренальными осложнениями [3]. Также НАЖБП является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ 114 исследований продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП значительно повышена толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (СИМТ) [95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,12–0,14, $p < 0,001$] и в 1,92 раза выше риск сердечно-

сосудистых событий по сравнению с контролем [отношение шансов (ОШ) 1,92, 95 % ДИ 1,53–2,41, $p < 0,001$] [4].

Примечательно, что НАЖБП развивается не у всех пациентов с ожирением (распространенность ожирения в популяции 15–30 % [5]) и может встречаться у лиц без ожирения, особенно среди мужчин азиатского происхождения [6]. Гистопатологические исследования демонстрируют сопоставимую частоту НАСГ и фиброза печени у пациентов как с ожирением, так и без него [7]. Согласно российским эпидемиологическим исследованиям (ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3), количество пациентов с индексом стеатоза печени $FLI \geq 60$ достигает 37,3 %, а также выявляются статистически значимые ассоциации с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, гиперурикемией, дислипидемией и острыми нарушениями мозгового кровообращения [8, 9]. Это подтверждает тесную взаимосвязь между НАЖБП и атеросклеротическим поражением сосудов.

Ключевую роль в патогенезе НАЖБП играют нарушения нутритивного статуса, дисрегуляция адипокинов (висфатин, адипсин, PAI-1) и дефицит 25(ОН) витамина D [10]. Ожирение служит независимым фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [11]. Особую опасность представляет прогрессирование фиброза: уже начальные стадии (F1–F2) ассоциированы с повышенным риском осложнений [12].

Материал и методы

Проведено одномоментное открытое нерандомизированное клиническое исследование по серии случаев на базе ГБУЗ НСО НОК «Госпиталь ветеранов войн №3» и НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в г. Новосибирске. В исследование включено 349 пациентов, из них 226 женщин и 123 мужчины, средний возраст которых составил 57 (49; 63) лет. С верифицированным диагнозом НАЖБП в исследование вошли 235 человек (113 без ожирения и 122 с ожирением по ИМТ) и 114 человек контрольной группы без признаков заболевания. Диагностика ожирения проводилась на основе индекса массы тела (ИМТ) согласно критериям ВОЗ и российским клиническим рекомендациям [13]. В структуре набранных для исследования пациентов в группе с НАЖБП без ожирения 13,3 % пациентов имели нормальную массу тела по ИМТ (8 % мужчин и 15 % женщин), остальные 86,7 % – избыточную массу тела (92 и 85 % у мужчин и женщин соответственно), а в группе пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением – 58 % включенных в группу пациентов имели ожирение 1-й степени по ИМТ, 32 % – 2-й степени, 10 % – 3-й степени. Среди мужчин больше преобладали пациенты со 2-й и 3-й степенью ожирения – 51 %, женщины же в большей степени имели ожирение 1-й степени – 63 %. Контрольная группа формировалась по строгим критериям: отсутствие УЗ-признаков стеатоза (CAP < 238 dB/m), окружность талии менее 94 см у мужчин и 80 см у женщин, уровень глюкозы плазмы ниже 5,6 ммоль/л, показатели липидного спектра (ТГ и холестерин ЛПВП) в пределах нормы [14]. Диагностика НАЖБП проводилась согласно актуальным клиническим рекомендациям Российского гастроэнтерологического общества (2022 г.) [15] с использованием комплексного подхода, включающего клинические, лабораторные и инструментальные методы. В исследуемой группе НАЖБП в сочетании с ожирением был подтвержден алиментарно-зависимый характер ожирения, связанный с избыточной

калорийностью рациона и низкой физической активностью.

Особое внимание уделялось исключению сопутствующих факторов: алкогольной зависимости (по результатам опросников AUDIT и CAGE [16, 17]), лекарственного поражения печени, вирусных и аутоиммунных гепатитов, а также паразитарных инфекций, что подтверждалось комплексным лабораторным обследованием. Все пациенты прошли оценку маркеров вирусных гепатитов В и С, аутоиммунного печеночного спектра (одновременное исследование аутоантител к антигенам AMA-M2, M2-3E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/Ro-52, исследование крови на наличие антител к антигенам описторхоза, а также исследование кала на возбудителей паразитарных болезней, исследование на лямблиоз). Анализ сопутствующей патологии ЖКТ выявил, что в группах НАЖБП с ожирением и без ожирения преобладали заболевания гепатобилиарной системы: дискинезия желчевыводящих путей (52,45 и 42,5 % соответственно) и хронические заболевания желудка (хронический гастрит и гастродуоденит – 31,9 и 29,2 % соответственно; $p < 0,001$).

Все участники исследования прошли многоуровневое обследование, включавшее детальный сбор анамнеза, антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, окружность талии и бедер), также была выполнена диагностика сердечно-сосудистой системы, включая измерение АД по Короткову, ЧСС, пульс, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценка сердечно-сосудистого риска [18], проведена биоимпедансометрия на аппарате «Диамант АИСТ» для оценки состава тела, исследование пищевого поведения с помощью опросника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) [19] и анализ фактического питания с использованием специализированной программы «Оптимальное питание 5.0». Лабораторная диагностика включала общеклинические анализы, комплексную биохимию крови с оценкой печеночных проб (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ), липидного спектра – ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП, показателей углеводного обмена (глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, индекс НОМА-IR), а также определение уровня адипокинов (висфатин, адипсин, PAI-1) и 25(ОН) витамина D.

Оценка фиброза проводилась с использованием неинвазивных методов: расчетных индексов FIB-4 и BARD [20, 21], а также транзитной эластометрии на аппарате FibroScan с применением специализированного датчика XL+ для пациентов с ожирением, что обеспечивало высокую диагностическую точность не-

зависимо от антропометрических особенностей пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. Для анализа количественных показателей, не соответствующих нормальному распределению, применялись непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Оценка качественных признаков проводилась с помощью критерия χ^2 . Для выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами использовался корреляционный анализ по Спирмену, а для определения значимых предикторов – многофакторный регрессионный анализ. Объем выборки был предварительно рассчитан для обеспечения мощности исследования 80 % при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование проводилось в строгом соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальными этическими комитетами ГБУЗ НСО НОК «Госпиталь ветеранов войн № 3» (протокол № 24 от 26.09.2022) и Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17.10.2022). Все участники подписали информированное согласие после получения полной информации о целях и методах исследования. Особое внимание уделялось соблюдению конфиденциальности и защите персональных данных пациентов на всех этапах работы.

Результаты

Пациенты с НАЖБП (с ожирением и без ожирения) значительно чаще предъявляли жалобы на диспепсические явления (69,9–75,4 % против 21 % в контроле, $p < 0,001$) и неспецифические симптомы, такие как головные боли и слабость (82,3 % против 34,1 %, $p < 0,001$). В структуре сопутствующей патологии у пациентов с НАЖБП преобладали заболевания гепатобилиарной системы: дискинезия желчного пузыря и желчных путей встречалась у 52,4 % пациентов с ожирением и 42,5 % без ожирения, $p < 0,001$, хронический гастрит и гастроудоденит – у 31,9 и 29,2 % соответственно, $p < 0,001$.

Анализ метаболических нарушений показал, что артериальная гипертензия диагностирована у 42,6 % пациентов с НАЖБП с ожирением против 35,4 % без ожирения ($p < 0,001$), тогда как дислипидемия чаще встречалась в группе без ожирения (53,5 % против 43,4 %, $p < 0,001$). Различия в частоте СД2 между группами не достигли статистической значимости (18,0 % против 14,4 %, $p = 0,081$).

В ходе исследования для оценки степени фиброза у всех участников, включая контроль-

ную группу, использовались индексы FIB-4 и BARD, обладающие подтвержденной высокой диагностической ценностью по специфичности и чувствительности. В группе пациентов с НАЖБП без ожирения средний показатель индекса BARD составил 1,71 балла, а при сочетании НАЖБП с ожирением – 2,06 балла ($p < 0,001$), что свидетельствует о прогрессирующем увеличении риска развития выраженного фиброза при наличии ожирения. Результаты оценки по индексу FIB-4 подтвердили выявленные закономерности: в группе НАЖБП без ожирения – 1,32 [1,07; 2,12], а в группе с НАЖБП и ожирением – 1,66 [1,04; 2,46] ($p < 0,001$), демонстрируя четкую зависимость между наличием ожирения, степенью выраженности НАЖБП и риском развития фиброза печени.

Результаты инструментальной диагностики фиброза печени выявили существенные различия между группами. По данным транзитной эластографии (FibroScan), медиана жесткости печени составила 12,7 [10,2–15,3] кПа у пациентов с НАЖБП с ожирением против 7,1 [5,8–8,9] кПа в группе без ожирения ($p < 0,001$). Распределение по стадиям фиброза (шкала METAVIR) показало, что фиброз F3-F4 встречался у 22,1 % пациентов с ожирением и лишь у 2,7 % без ожирения ($p < 0,001$). При использовании неинвазивных индексов фиброза, FIB-4 $\geq 2,67$ был зарегистрирован у 28,7 % пациентов с ожирением против 9,7 % без ожирения ($p < 0,001$), а индекс BARD ≥ 2 баллов – у 63,9 и 41,6 % соответственно ($p = 0,002$).

Пациенты с НАЖБП (НАЖБП с ожирением – 90,1 %, НАЖБП без ожирения – 85,8 %) демонстрировали значительные нарушения пищевого поведения (НПП) по сравнению с контрольной группой – 58,8 % ($p < 0,001$), причем эмоциогенный тип преобладал у 40,1 % пациентов с ожирением и 34,5 % без ожирения против 19,8 % в контроле ($p < 0,01$), смешанные же формы НПП, ассоциированные с более тяжелым течением заболевания, выявлялись у 15,6 % пациентов с ожирением против 7,0 % в контроле ($p < 0,01$). Уровень гиподинамии (Международный опросник по физической активности (IPAQ) [22]) достигал 72,1 % в группе с ожирением и 63,7 % без ожирения, что значительно превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$). Анализ рациона питания выявил выраженный дисбаланс: дефицит белка (менее 0,7 [0,6–0,8] г/кг массы тела) у пациентов с НАЖБП и ожирением сочетался с избыточным потреблением жиров (106,5 [92,0–119,0] г/сут против 96,0 [89,5–100,0] г/сут без ожирения и 90,0 [87,0–95,0] г/сут в контроле, $p < 0,001$) и холестерина (564 [458–659] мг/сут,

498 [358–678] мг/сут и 354 [299–460] мг/сут соответственно, $p < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдалась для калорийности рациона: 2780 [2192–2911] ккал/сут при ожирении против 2567 [2186–2790] ккал/сут без ожирения и 2480 [2141–2672] ккал/сут в контроле ($p < 0,001$).

Изменения состава тела у пациентов с НАЖБП характеризовались значительным увеличением жировой массы (41 % [38–45] при ожирении против 34 % [33–38] без ожирения, $p < 0,001$) и снижением активно-клеточной массы (42 % [40–44] против 46 % [45–47], $p < 0,001$). Особенно выраженные нарушения отмечались в группе с ожирением, где объем талии достигал 104 [98–110] см против 93 [86–98] см без ожирения ($p < 0,001$). Эти изменения сопровождались выраженным дефицитом витамина D (17,5 [16,0–19,1] нг/мл при ожирении против 18,9 [17,4; 20,0] нг/мл без ожирения $p < 0,001$) и снижением уровня преальбумина (18,1 [17,0–19,2] мг/дл против 21,0 [20,0; 22,1] мг/дл, $p < 0,001$).

Нарушения липидного обмена проявлялись наиболее выражено в группе с НАЖБП с ожирением: уровень общего холестерина (5,60 [4,60–6,30] ммоль/л), ХС ЛПНП (3,50 [3,10–4,00] ммоль/л) и триглицеридов (1,70 [1,45–2,10] ммоль/л) превышал показатели группы НАЖБП без ожирения (5,90 [4,80–6,50], 3,50 [3,20–4,20] и 1,89 [1,39–2,53] ммоль/л соответственно, $p < 0,05$ для ТГ). Оценка углеводного обмена выявила нарушения: уровень глюкозы (5,60 [5,30–6,30] ммоль/л), инсулина (13,9

[11,2–16,8] мкМЕд/мл) и индекса НОМА-IR (3,60 [2,90–4,50]) в группе с ожирением превышал показатели группы НАЖБП без ожирения (5,50 [5,20–6,20], 12,8 [10,3–15,5] мкМЕд/мл и 3,20 [2,90–3,60] соответственно; $p < 0,001$ для инсулина и НОМА-IR, $p = 0,187$ для глюкозы). Уровень HbA1c достигал 5,6 [5,3–6,0] % против 5,2 [4,9–5,5] % в группе без ожирения ($p < 0,001$), что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга углеводного обмена у всех пациентов с НАЖБП.

Анализ адипокинового профиля у пациентов с НАЖБП выявил существенные нарушения регуляции ключевых медиаторов жировой ткани. Изменения характеризовались значительным повышением уровня адипокинов: висфатин (30,75 [19,70–44,10] нг/мл против 14,48 [13,10–16,70] нг/мл в контроле, $p < 0,001$), адипсин (1896,29 [1601,40–2336,80] нг/мл против 933,28 [708,90–1201,10] нг/мл, $p < 0,001$) и PAI-1 (57,40 [42,70–74,10] нг/мл против 41,65 [25,30–64,80] нг/мл, $p < 0,001$). Наиболее выраженные изменения отмечались в группе с ожирением, где уровень адипсина был на 41 % выше, чем без ожирения ($p < 0,001$), что подтверждает тесную связь между ожирением и дисрегуляцией адипокинового профиля. При этом концентрация PAI-1 и висфатина была выше у всех пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об их участии в патогенезе заболевания независимо от наличия ожирения.

Таблица 1

Линейная регрессия: связь степени фиброза с нутритивно-метаболическими параметрами у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением и без ожирения

Table 1

Linear regression analysis of fibrosis severity and nutritional-metabolic factors in patients with NAFLD with and without obesity

Предиктор /Predictor	Коэффициент (B) / Coefficient (B)	SE	B	t-критерий / t-value	p-value
% АКМ / % LBM	-0,194	0,020	-0,529	-9,526	< 0,0001
% ЖМ / % FM	-0,900	0,015	0,372	6,116	< 0,0001
Объем талии, см / Waist circumference, cm	0,420	0,007	0,371	6,102	< 0,0001
Преальбумин, мг/дл / Prealbumin, mg /dL	-0,184	0,035	-0,324	-5,228	< 0,0001
Висфатин, нг/мл / Visfatin, ng/mL	0,010	0,003	0,180	2,909	0,004
25ОН витамина D, нг/мл / 25-OH Vitamin D, ng/mL	-0,058	0,028	-0,135	-2,078	0,039

Примечание. SE – стандартная ошибка коэффициента; β – стандартизованный коэффициент регрессии; % АКМ – процент активно-клеточной массы; % ЖМ – процент жировой массы.

Note. SE – standard error of the coefficient; β – standardized regression coefficient; % BCM – percentage of body cell mass; % FM – percentage of fat mass.

Результаты транзientной эластометрии показали, что степень фиброза печени коррелирует с ключевыми клинико-метаболическими параметрами. Установлена значимая связь с окружностью талии ($r = 0,42, p < 0,001$), процентом активно-клеточной массы ($r = -0,53, p < 0,001$), процентом жировой массы ($r = 0,37, p < 0,001$), уровнем преальбумина ($r = -0,32, p < 0,001$), висфатина ($r = 0,18, p = 0,004$) и 25(ОН) витамина D ($r = -0,14, p = 0,039$).

На основе проведенного анализа разработаны две дифференцированные диагностические модели. Для пациентов с НАЖБП без ожирения наиболее значимыми предикторами стали отношение окружности талии к бедрам (ОШ 9,23, 95 % ДИ 2,66–32,35), уровень висфатина (ОШ 1,06, 95 % ДИ 1,03–1,08) и 25(ОН) витамина D (ОШ 0,65, 95 % ДИ 0,55–0,76). В группе с ожирением ключевыми маркерами оказались процент активно-клеточной массы (ОШ 0,42, 95 % ДИ 0,21–0,94), преальбумин (ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,10–0,74) и 25(ОН) витамина D (ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,10–0,77). Полученные результаты подчеркивают важность комплексной оценки антропометрических, нутритивных и метаболических параметров для стратификации риска и персонализации терапии при НАЖБП.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные позволяют констатировать наличие выраженных нутритивно-метаболических нарушений у

пациентов с НАЖБП, что находится в полном соответствии с современными представлениями о патогенезе данного заболевания [23]. Особое значение имеет выявленное преобладание эмоционального типа пищевого поведения (40,1 % в группе с ожирением против 19,8 % в контрольной группе, $p < 0,001$), что не только согласуется с литературными данными [24], но и может рассматриваться как потенциальный модифицируемый фактор риска.

Как демонстрируют наши результаты, гиподинамия, зарегистрированная у 72,1 % обследованных, а также выраженный дефицит белка в рационе ($< 0,7$ г/кг массы тела) подтверждают концепцию о ключевой роли поведенческих факторов в развитии и прогрессировании НАЖБП [25]. Эти данные особенно важны в свете того, что аналогичные нарушения образа жизни ассоциированы и с повышенным кардиометаболическим риском [26].

Проведенный анализ композиционного состава тела выявил статистически значимые изменения, характеризующиеся снижением активно-клеточной массы до 42 % и увеличением жировой массы до 41 %. Полученные результаты полностью согласуются с современной парадигмой о критической роли висцерального ожирения в патогенезе НАЖБП [27]. Обнаруженная гипопреальбуминемия (18,1 мг/дл) подтверждает данные о взаимосвязи между нарушениями белкового обмена и риском прогрессирования фиброза печени [28]

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с НАЖБП, в группах с ожирением и без ожирения (многофакторный регрессионный анализ)

Table 2

Factors associated with NAFLD in obese and non-obese groups (multivariate regression analysis)

Параметр / Predictor	Группа НАЖБП / NAFLD Group	ОШ (95 % ДИ))/ OR (95 % CI)	p-value
Индекс ОТ/ОБ, ед. / WHR, units	НАЖБП без ожирения	9,232 [2,657–32,348]	< 0,001
Висфатин, нг/мл / Visfatin, ng/mL		1,056 [1,030–1,083]	< 0,0001
РАI-1 нг/мл / PAI-1 ng/mL		1,031 [1,012–1,050]	0,001
Адипсин, нг/мл / Adipsin, ng/mL		1,068 [1,030–1,083]	< 0,001
25ОН витамина D, нг/мл / 25-ОН Vitamin D, ng/mL		0,647 [0,554–0,756]	< 0,001
% АКМ / % LBM	НАЖБП в сочетании с ожирением	0,416 [0,206–0,940],	0,014
Преальбумин, мг/дл / Prealbumin, mg/dL		0,273 [0,101–0,736]	0,010
25ОН витамина D, нг/мл / 25-ОН Vitamin D, ng/mL		0,272 [0,096–0,770]	0,014

Примечание. ОШ – отношение шансов; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к бедрам; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Note. OR – odds ratio; WHR – waist-to-hip ratio; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1.

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между ожирением и прогрессированием фиброза печени. Установленное 5,5-кратное увеличение частоты фиброза F2–F4 у пациентов с ожирением (95 % ДИ 3,0–11,3, $p < 0,001$) находится в соответствии с результатами крупных многоцентровых исследований [29]. Примечательно, что степень фиброза печени коррелирует с маркерами системного воспаления, которые также участвуют в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [30].

Проведенный анализ адипокинового профиля выявил существенные нарушения регуляции ключевых медиаторов жировой ткани. Полученные данные, демонстрирующие повышение уровня адипсина на 103 %, висфатина на 112 % и PAI-1 на 38 %, вносят существенный вклад в понимание патогенетических механизмов НАЖБП [10]. Выявленный дефицит 25(ОН) витамина D (17,5 нг/мл) подтверждает данные о его значимой роли в прогрессировании заболевания [31].

Разработанные в ходе исследования диагностические модели обладают высокой прогностической ценностью и дополняют существующие алгоритмы диагностики НАЖБП [32]. Выявленные предикторы фиброза (окружность талии $\beta = 0,420$; жировая масса $\beta = 0,900$) соответствуют последним международным рекомендациям по ведению пациентов с НАЖБП [33, 34]. Важно отметить, что многие из этих параметров также включены в алгоритмы оценки кардиоваскулярного риска, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода [2].

Таким образом, полученные результаты подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с НАЖБП с обязательным учетом нутритивного статуса и подтверждают важность комплексной оценки метаболических параметров. Представленные данные открывают новые перспективы для разработки персонализированных стратегий диагностики и лечения данного заболевания.

Заключение

Проведенное исследование выявило комплекс клинико-функциональных и нутритивно-метаболических нарушений при НАЖБП, наиболее выраженных у пациентов с ожирением. У данной категории больных более выраженные изменения в виде преобладания эмоциогенного нарушения пищевого поведения, включая сочетанные варианты, гиподинамии, недостаточного потребления белка относительно калорийности рациона, преобладания жировой компоненты и

низким показателем активно-клеточной массы, гипопреальбуминемией ($p < 0,001$).

У больных НАЖБП в сочетании с ожирением были определены достоверно высокие показатели неинвазивных индексов фиброза (FIB-4, BARD), а степень фиброза (F2–F4) по данным транзientной эластометрии превышает таковую в группе НАЖБП без ожирения в 5,5 раза ($p < 0,001$).

Также были выявлены нарушения адипокинового статуса: повышение уровня адипсина, висфатина и PAI-1, дефицит гормона 25(ОН) витамина D, при этом максимальная концентрация адипсина отмечалась у пациентов с НАЖБП и ожирением, превышая контрольные значения на 103 % и показатели группы без ожирения на 41 % ($p < 0,001$).

Проведенный анализ методом логистической регрессии выявил дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений: в группе больных НАЖБП и ожирением – процент активно-клеточной массы (% АКМ) (ОШ 0,416 [0,206–0,940], $p = 0,014$), стандартизованный по росту, уровень преальбумина (ОШ 0,273 [0,101–0,736], $p = 0,010$) и 25(ОН) витамина D (ОШ 0,272 [0,096–0,770], $p = 0,014$); в группе без ожирения – соотношение ОТ/ОБ (ОШ 9,232 [2,657–32,348], $p < 0,001$), уровень 25(ОН) витамина D (ОШ 0,647 [0,554–0,756], $p < 0,001$) и показатели висфатина (ОШ 1,056 [1,030–1,083] $p < 0,0001$), адипсина (ОШ 1,068 [1,030–1,083] $p < 0,001$), PAI-1 (ОШ 1,031 [1,012–1,050] $p = 0,001$).

Межсистемный регрессионный анализ определил показатели, ассоциированные с наличием фиброза при НАЖБП, включающие окружность талии ($\beta = 0,420$, $p < 0,0001$), долю активно-клеточной ($\beta = -0,194$, $p < 0,0001$) и жировой массы ($\beta = 0,900$, $p < 0,0001$), уровень преальбумина ($\beta = -0,184$, $p < 0,0001$), а также концентрации висфатина ($\beta = 0,010$, $p = 0,004$) и 25(ОН) витамина D ($\beta = -0,058$, $p = 0,039$).

Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению НАЖБП с учетом нутритивного статуса пациентов. Выявленные закономерности свидетельствуют о важности дифференцированной терапевтической стратегии в зависимости от наличия ожирения и степени метаболических нарушений. Разработанные диагностические алгоритмы могут служить основой для персонализированного ведения пациентов с НАЖБП.

Список литературы / References

1. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry L., van Dongen C. The global epidemiology of nonal-

- coholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 2023; 77 (4): 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004
2. Lazarus J.V., Mark H.E., Anstee Q.M., Arab J.P., Batterham R.L., Castera L., Cortez-Pinto H., Crespo J., Cusi K., Dirac M.A., Francque S., George J., Hagström H., Huang T.T.K., Ismail M.H., Kautz A., Sarin S.K., Singer C., Sookoian S.C., Spearman C.W., Tiniakos D., Valenti L., Wong V.W., Yilmaz Y., Younossi Z.M., Zelber-Sagi S., Romero-Gomez M. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 19 (1): 60–78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4
 3. Theodorakis N., Nikolaou M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: proposing an expanded framework. *Biomolecules*, 2025; 15 (2): 213. doi: 10.3390/biom15020213
 4. Mladenova I.L., Tan E.F., Ng J.Y., Sharma P. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its association to cardiovascular disease: A comprehensive meta-analysis. *JRSM Cardiovasc. Dis.*, 2025; 14: 20480040251325929. doi: 10.1177/20480040251325929
 5. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes. Rev.*, 2017; 18 (7): 715–723. doi: 10.1111/obr.12551
 6. Rahman M.M., Kibria M.G., Begum H., Akhter M., Haque M., Sultana N., Rowshon A.H.M., Ahmed F. Prevalence, risk factors and metabolic profile of the non-obese and obese non-alcoholic fatty liver disease in a rural community of South Asia. *BMJ Open Gastroenterol.*, 2020; 7 (1): e000535. doi: 10.1136/bmj-gast-2020-000535
 7. Cheng H.N., Wen H.L., Grace E.H.L., Darren J.H.T., Nicholas S., Mark D.M., Daniel Q.H., Rohit L. Mortality outcomes by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023; 21 (4): 931–939. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.014
 8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Шифрин О.С., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Лапина Т.Л., Ткаченко П.Е., Бутов М.А., Палгова Л.К., Павленко И.В., Оковитый С.В., Винницкая Е.В., Драпкина О.М., Золникова О.Ю., Киселева М.Г., Корочанская Н.В., Крамар Л.В., Сас Е.И., Смирнова О.М., Суворова И.А., Учкина А.Ю., Щербина Н.А. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени в России: результаты многоцентрового исследования DIREG2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2021; 31 (4): 56–67. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-56-67 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Shifrin O.S., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Uspenskiy Yu.P., Lapina T.L., Tkachenko P.E., Butov M.A., Palgova L.K., Pavlenko I.V., Okovity S.V., Vinnitskaya E.V., Drapkina O.M., Zolnikova O.Yu., Kiseleva M.G., Korochanskaya N.V., Kramar L.V., Sas E.I., Smirnova O.M., Suvorova I.A., Uchki-
 - na A.Yu., Shcherbina N.A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in Russia: results of the multicenter DIREG2 study. *Russ. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.*, 2021; 31 (4): 56–67. [In Russ.]. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-56-67
 9. Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Е., Муромцева Г.А., Концевая А.В., Максимов С.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). *Кардиоваск. тер. профил.*, 2025; 24 (2): 4316. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4316 [Drapkina O.M., Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its associations with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovasc. Ther. Prev.*, 2025; 24 (2): 4316. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4316
 10. Francisco V., Ruiz-Fernández C., Pino J., Mera A., González-Gay M.A., Gómez R., Lago F., Gualillo O. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets? *Biology (Basel)*, 2022; 11 (8): 1237. doi: 10.3390/biology11081237
 11. Parola M., Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Aspects. Med.*, 2024; 95: 101231. doi: 10.1016/j.mam.2024.101231
 12. European Association for the Study of the Liver. EA-SL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J. Hepatol.*, 2024; 81 (3): 492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
 13. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Богомолов П.О., Ворохобина Н.В., Горбова Т.А., Григорян О.Р., Гусакова Д.А., Дзеранова Л.К., Киселева Н.В., Колесникова Г.С., Крикова Е.В., Мамедова Е.О., Маркина Т.В., Михайлова С.Р., Орлова Е.М., Петунина Н.А., Пигарова Е.А., Платонова Н.М., Поварова В.О., Пряжиловская Е.Г., Роживанов Р.В., Сазонова Н.А., Семятов С.М., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Цой У.А., Ушанова О.В., Фадеев В.В., Ширыева Т.В., Якушевская О.В. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. *Вестн. репродуктивного здоровья*, 2025; 4 (2): 14–30. doi: 10.14341/brh12763 [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu., Bogomolov P.O., Vorokhobina N.V., Gorbova T.A., Grigoryan O.R., Gusakova D.A., Dzeranova L.K., Kiseleva N.V., Kolesnikova G.S., Krikova E.V., Mamedova E.O., Markina T.V., Mikhaylova S.R., Orlova E.M., Petunina N.A., Pigarova E.A., Platonova N.M., Povarova V.O., Przhiyalkovskaya E.G., Rozhivanov R.V., Sazonova N.A., Semyatov S.M., Smetanina S.A., Starodubova A.V., Tsoy U.A., Ushanova O.V., Fadeev V.V., Shiryeva T.V., Yakushevskaya O.V. Clinical guidelines “Obesity” of the Ministry of

- Health of Russia. 2024 version. *Bulletin of Reproductive Health*, 2025; 4 (2): 14–30. (In Russ.)). doi: 10.14341/brh12763
14. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Воєвода М.И., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Карамова И.М., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Кисляк О.А., Коновалов Г.А., Корнева В.А., Липова Е.В., Лукина Ю.В., Лялюкова Е.А., Марцевич С.Ю., Михин В.П., Минушкина Л.О., Недогода С.В., Орлова Я.А., Переверзева К.Г., Позhariцкая С.И., Рожкова Т.А., Сайганов С.А., Самойлова Ю.В., Смирнова А.В., Стрюк Р.И., Сусеков А.В., Уразалина С.З., Фаттахов Н.Н., Шальнова С.А. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Karamova I.M., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Kislyak O.A., Konovalov G.A., Korneva V.A., Lipova E.V., Lukina Yu.V., Lyalyukova E.A., Martsevich S.Yu., Mikhin V.P., Minushkina L.O., Nedogoda S.V., Orlova Ya.A., Pereverzeva K.G., Pozharitskaya S.I., Rozhkova T.A., Saiganov S.A., Samoylova Yu.V., Smirnova A.V., Stryuk R.I., Susekov A.V., Urazalina S.Z., Fattakhov N.N., Shalnova S.A. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. *Russ. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
 15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошчин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2022; 32 (4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Gheivandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M. Sh. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russ. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.*, 2022; 32 (4): 104–140. (In Russ.)). doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 16. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*, 1993; 88 (6): 791–804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
 17. Ewing J.A. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*, 1984; 252 (14): 1905–1907. doi: 10.1001/jama.252.14.1905
 18. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллельвальде С.В., Галывич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартан Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ. J. Cardiol.*, 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 19. van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eat. Disord.*, 1986; 5 (2): 295–315. doi: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T
 20. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 2006; 43 (6): 1317–1325. doi: 10.1002/hep.21178
 21. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*, 2008; 57 (10): 1441–1447. doi: 10.1136/gut.2007.146019
 22. Craig C.L., Marshall A.L., Sjöström M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E., Pratt M., Ekelund U., Yngve A., Sallis J.F., Oja P. International Physical

- Activity Questionnaire (IPAQ): 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 2020; 52 (6): 1396–1408. doi: 10.1249/MSS.0000000000002299
23. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2023; 139: 155388. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155388
 24. Forlano R., Harlow C., Mullish B.H., Thursz M.R., Manousou P., Yee M. Binge-eating disorder is associated with an unfavorable body mass composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Eat. Disord.*, 2021; 54 (11): 2025–2030. doi: 10.1002/eat.23584
 25. Papamiltiadou E.S., Roberts S.K., Nicoll A.J., Ryan M.C., Itsiopoulos C., Salim A., Tierney A.C. A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): study protocol. *BMC Gastroenterol.*, 2016; 16: 14. doi: 10.1186/s12876-016-0426-3
 26. Zhu B., Wu H., Li K.S., Eisa-Beygi S., Singh B., Bielenberg D.R., Huang W., Chen H. Two sides of the same coin: Non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 2024; 154: 107249. doi: 10.1016/j.vph.2023.107249
 27. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., Guallar E., Clark J.M. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*, 2011; 54(3):1082–1090. doi: 10.1002/hep.24452
 28. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2019; 156 (5): 1264–1281. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036
 29. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., Sebastiani G., Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Stal P., Wong V.W., Kechagias S., Hultcrantz R., Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2017; 65 (5): 1557–1565. doi: 10.1002/hep.29085
 30. Chung N.T., Hsu C.Y., Shih N.C., Wu J.J. Elevated concurrent carotid atherosclerosis rates in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) compared to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional observational study. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2024; 18 (1): 102925. doi: 10.1016/j.dsx.2024.102925
 31. Barchetta I., Cimmini F.A., Cavallo M.G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): an update. *Nutrients*, 2020; 12 (11): 3302. doi: 10.3390/nu12113302
 32. Знахаренко Е.А., Герасименко О.Н., Максимов В.Н., Горбунова А.М. Клинико-нутрицивные и метаболические расстройства в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2024; (9): 55–62. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-55-62 [Znakharenko E.A., Gerasimenko O.N., Maksimov V.N., Gorbunova A.M. Clinical-nutritional and metabolic disorders in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Exp. Clin. Gastroenterol.*, 2024; (9): 55–62. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-55-62
 33. European Association for the Study of the Liver. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*, 2024; 67 (11): 2375–2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3
 34. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошчин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевт. арх.*, 2022; 94 (2): 216–253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363 [Maevskaya M.V., Kotovskaya Y.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Y., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.S. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Therapeutic Archive*, 2022; 94 (2): 216–253. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363

Сведения об авторах:

Елена Александровна Знахаренко, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Znakharenko, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: znaxarenko85@bk.ru

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Статья поступила 27.06.2025

После доработки 23.07.2025

Принята к печати 22.08.2025

Received 27.06.2025

Revision received 23.07.2025

Accepted 22.08.2025



doi 10.52727/2078-256X-2025-21-3-340-361

Хроническая сердечная недостаточность: от патогенеза к персонализированной терапии и цифровым технологиямА.О. Юрковский^{1, 2}, Н.Г. Ложкина^{1, 2, 3}, С.Н. Артеменко²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
«Городская клиническая больница № 1»
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

Аннотация

Цель обзора – систематизация и критический анализ современных подходов к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фокусом на персонализированные терапевтические стратегии и интеграцию цифровых технологий в клиническую практику. **Материал и методы.** Проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary за период 2019–2024 гг. Используются ключевые слова: «хроническая сердечная недостаточность», «патогенез ХСН», «персонализированная терапия ХСН», «цифровые технологии в кардиологии». Отобрано и проанализировано 145 источников, соответствующих критериям включения. **Результаты.** В обзоре описаны новейшие патофизиологические механизмы развития ХСН, рассмотрены современные фармакологические и аппаратные методы лечения, такие как ингибиторы SGLT2, сакубитрил/валсартан, кардиоресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы и устройства вспомогательного кровообращения. Отдельное внимание уделено роли цифровых технологий, включая телемедицину, дистанционный мониторинг и искусственный интеллект, в управлении пациентами с ХСН. **Заключение.** Персонализированный подход, включающий фармакогенетику и внедрение цифровых решений, является перспективным направлением повышения эффективности лечения ХСН и улучшения прогнозов пациентов. Необходима дальнейшая интеграция инновационных технологий в клиническую практику и решение вопросов доступности новых методов лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, персонализированная медицина, цифровые технологии, телемедицина, фармакогенетика, кардиоресинхронизирующая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Юрковский А.О., e-mail: antonyrk@mail.ru

Для цитирования. Юрковский А.О., Ложкина Н.Г., Артеменко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: от патогенеза к персонализированной терапии и цифровым технологиям. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 340–361. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-340-361

Chronic heart failure: from pathogenesis to personalized therapy and digital technologiesA.O. Yurkovskiy^{1, 2}, N.G. Lozhkina^{1, 2, 3}, S.N. Artemenko²

¹ Novosibirsk State University

1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

² Research Institute of Fundamental and Clinical Medicine

2, Timakova st., Novosibirsk, 630060, Russia

³ City Clinical Hospital No1

6, Zalesskogo st., Novosibirsk, 630047, Russia

Abstract

Objective. To systematize and critically analyze current approaches to the diagnosis and treatment of chronic heart failure (CHF), with a focus on personalized therapeutic strategies and the integration of digital technologies into clinical practice. **Material and methods.** A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and eLibrary databases for the period 2019–2024. Keywords included: “chronic heart failure”, “CHF pathogenesis”, “personalized CHF therapy”, and “digital technologies in cardiology”. A total of 145 sources meeting the inclusion criteria were selected and analyzed. **Results.** The review describes the most recent pathophysiological mechanisms of CHF development and examines current pharmacological and device-based therapies, including SGLT2 inhibitors, sacubitril/valsartan, cardiac resynchronization therapy, implantable cardioverter-defibrillators, and mechanical circulatory support devices. Special attention is given to the role of digital technologies, including telemedicine, remote monitoring, and artificial intelligence, in managing patients with CHF. **Conclusions.** A personalized approach, incorporating pharmacogenetics and the implementation of digital solutions, represents a promising direction for improving the effectiveness of CHF treatment and patient outcomes. Further integration of innovative technologies into clinical practice and addressing the accessibility of novel therapeutic methods are required.

Keywords: chronic heart failure, personalized medicine, digital technologies, telemedicine, pharmacogenetics, cardiac resynchronization therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence. Yurkovskiy A.O., e-mail: antonyrk@mail.ru

Citation. Yurkovskiy A.O., Lozhkina N.G., Artemenko S.N. Chronic heart failure: from pathogenesis to personalized therapy and digital technologies. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 340–361. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-340-361

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ключевых глобальных проблем здравоохранения, несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения, что во многом связано с сохраняющейся высокой распространенностью атеросклероза и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которые продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире. При этом дислипидемия рассматривается как один из ключевых модифицируемых факторов риска их развития, а само заболевание характеризуется высокой смертностью, частыми госпитализациями и выраженным снижением качества жизни, что формирует огромное социальное и экономическое давление на системы здравоохранения по всему миру [1–3].

По данным на 2020 г., в мире насчитывается около 64 миллионов человек, страдающих ХСН [4]. В Европе заболеваемость достигает 1–2 % среди общей популяции, увеличиваясь до 10 % у людей старше 70 лет [5]. В США ежегодно диагностируется около 960 тысяч новых случаев ХСН, и общее число пациентов превышает 6 миллионов [6]. На территории России распространенность ХСН значительно выше, что связано с демографическими особенностями, высокими уровнями артериальной гипертензии,

ишемической болезни сердца и поздней диагностикой. По последним данным (2023–2024 гг.), в России число пациентов с ХСН достигло 12 млн человек, а распространенность выросла до 8,2 %. После пандемии COVID-19 отмечено увеличение доли пациентов с декомпенсацией ХСН, а 30-дневная смертность у таких больных достигает 38 % [7].

В мировом масштабе расходы на лечение и управление ХСН составляют 1–2 % общего бюджета здравоохранения в развитых странах. Только в США на лечение ХСН ежегодно тратится около 30 миллиардов долларов [3]. В Европе аналогичные затраты достигают 29 миллиардов евро, при этом значительная часть этих средств идет на оплату госпитализаций [5]. В России экономическое бремя ХСН также велико: по оценкам, затраты на одного пациента могут достигать 200–250 тыс. руб. в год, включая лечение, диагностику и реабилитацию [8].

Современные подходы к лечению ХСН в России основаны на рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и включают использование ингибиторов РААС, β -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и SGLT2-ингибиторов, АРНИ [9].

Мировой опыт демонстрирует значительный прогресс в терапии ХСН. Например, в США

внедрение новых классов препаратов, включая ARNI и ингибиторы SGLT2, стало основой для снижения смертности и госпитализаций [10]. Исследование PARADIGM-HF (2014) показало, что использование сакубитрил/валсартана в сочетании со стандартной терапией снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 20 % [11]. Аналогичная тенденция наблюдается в Европе, где такие препараты уже широко применяются в клинической практике, что улучшает прогнозы пациентов с ХСН [9]. Согласно обновленным Российским клиническим рекомендациям (2023–2024), сакубитрил/валсартан теперь рекомендован в качестве терапии первой линии не только при сниженной, но и при сохраненной фракции выброса, а также для снижения уровня NT-проBNP и профилактики фибрилляции предсердий [7]. Несмотря на достигнутые успехи, остаются значительные вызовы, особенно в России.

Во-первых, проблемы ранней диагностики ХСН требуют решения. Часто заболевание выявляется на поздних стадиях, когда значительное повреждение миокарда уже произошло. Необходимы программы скрининга среди групп высокого риска, включая пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ожирением.

Во-вторых, требуется персонализированный подход к лечению. Например, доля пациентов с сохраненной фракцией выброса выросла до 50–60 % от всех случаев ХСН, что связано с улучшением диагностики, но эффективные методы лечения для этой группы пациентов еще до конца не разработаны. Исследования, такие как DELIVER (2022), показали перспективность применения ингибиторов SGLT2 у этой группы пациентов [12]. Согласно обновленным Российским клиническим рекомендациям (2023–2024), сакубитрил/валсартан теперь рекомендован при сохраненной фракции выброса [7].

В-третьих, важно внедрение телемедицины и дистанционного мониторинга для улучшения управления ХСН. Мировой опыт, в частности в США и Европе, показывает, что использование цифровых технологий позволяет сократить частоту госпитализаций и улучшить контроль симптомов. Программы, такие как «цифровая клиника ХСН», могут быть адаптированы и для российских условий [13].

Целью настоящего обзора является систематизация и критический анализ современных подходов к диагностике и лечению ХСН на основе последних международных и российских клинических рекомендаций. Особое внимание уделяется эффективности и безопасности новых классов препаратов, а также инновационным

аппаратным и цифровым технологиям в ведении пациентов с ХСН. Обзор направлен на:

- обобщение ключевых изменений в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2021, 2023) и Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА, 2022);

- анализ доказательной базы современных лекарственных стратегий, включая ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), сакубитрил/валсартан и омекамтив мекарбил;

- оценку роли аппаратных методов (CRT, ICD, LVAD) и новых биомаркеров в персонализации терапии;

- обозрение перспективных направлений, таких как геномная и клеточная терапия, искусственный интеллект, телемедицина и мультидисциплинарные подходы, к ведению пациентов с ХСН.

Материал и методы

В данном литературном обзоре проведен систематический анализ научных публикаций по теме ХСН, опубликованных в период с 2019 по 2024 г. Поиск литературы осуществлялся в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также в российской электронной библиотеке eLibrary.

Критерии включения: оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации (ESC, ACC/АНА, Российское кардиологическое общество); публикации на английском и русском языках; статьи, содержащие данные по патогенезу, диагностике, современным фармакологическим и аппаратным методам лечения, цифровым технологиям и персонализированным стратегиям в терапии ХСН.

Исключение составили исследования, опубликованные до 2019 г. (за исключением фундаментальных работ и клинических рекомендаций, имеющих определяющее значение); статьи с отсутствием полной версии текста, материалы без экспертного рецензирования.

Поиск проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций: «chronic heart failure», «heart failure pathogenesis», «personalized therapy in heart failure», «digital health in cardiology», «фармакогенетика при ХСН», «цифровые технологии в кардиологии», «инновации в лечении сердечной недостаточности».

На этапе первичного поиска выявлено более 300 публикаций, из которых после отбора по

критериям включения и исключения в анализ вошло 72 источника. Данные из отобранных статей были подвергнуты критической оценке на предмет достоверности, актуальности и клинической значимости.

Обзор основан исключительно на опубликованных данных, без использования индивидуальных персональных сведений о пациентах, что исключает необходимость получения этического одобрения.

Патофизиология ХСН: новые данные как основа современных подходов

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечивать адекватный сердечный выброс для удовлетворения метаболических потребностей организма или достижением этого только за счет патологических компенсаторных механизмов. Наиболее частые причины – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии и другие поражения миокарда.

Клеточные механизмы дисфункции миокарда

Поражение миокарда приводит к снижению сердечного выброса и ударного объема, что запускает каскад клеточных и молекулярных изменений, лежащих в основе хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (ХСНснФВ). Современные исследования подтверждают, что ключевыми звеньями патогенеза являются нарушения в структуре и функции кардиомиоцитов, а также их энергетическом и ионном гомеостазе [14, 15].

На клеточном уровне одним из ранних проявлений ХСНснФВ становится дезорганизация системы Т-трубочек – специализированных мембранных инвагинаций, обеспечивающих синхронную передачу возбуждения и эффективное сопряжение процессов возбуждения и сокращения миокарда. Установлено, что увеличение плотности микротрубочек (микротубулярная денсификация) нарушает транспорт и локализацию белка junctophilin-2, что приводит к ремоделированию и потере целостности Т-трубочек. Эти процессы способствуют нарушению передачи сигнала между сарколеммой и саркоплазматическим ретикуломом, что ухудшает сократимость сердца и усугубляет развитие сердечной недостаточности [13]. Еще одним важным патогенетическим механизмом выступают нарушения внутриклеточного транспорта кальция. В норме сокращение и расслабление кардиомио-

цитов регулируется точным балансом между поступлением и удалением кальция из цитозоля. При ХСНснФВ отмечается снижение активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a), что приводит к замедленному захвату кальция в саркоплазматический ретикулум и нарушению расслабления миокарда (лузитропии) [14]. Одновременно происходит дисфункция рианодиновых рецепторов (RyR2), что способствует утечке кальция и энергетическому истощению клеток, а также повышает риск развития аритмий [15]. В совокупности эти клеточные и молекулярные нарушения приводят к снижению сократительной функции миокарда, уменьшению ударного объема и сердечного выброса. В ответ на это активируются нейрогуморальные системы (симпатическая нервная система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)), что первоначально компенсирует снижение перфузии органов, но при хронической активации усугубляет ремоделирование и прогрессирование ХСН [14, 15].

Нейрогормональная активация и системные механизмы компенсации

Снижение сердечного выброса при сердечной недостаточности воспринимается барорецепторами как уменьшение наполнения сосудистого русла, что инициирует компенсаторную активацию симпатической нервной системы (СНС) и одновременное подавление парасимпатических влияний. Этот феномен получил название дисбаланса вегетативной регуляции [16–18]. В условиях ХСН симпатическая активация играет ключевую роль в поддержании гемодинамики, поскольку способствует увеличению частоты сердечных сокращений и силы миокардиального сокращения, а также вызывает периферическую вазоконстрикцию для поддержания артериального давления [16, 17, 19]. Однако хроническая стимуляция СНС приводит к избыточному выбросу норадреналина, что сопровождается его накоплением в плазме из-за снижения обратного захвата медиатора нервными окончаниями [19]. Повышенные концентрации катехоламинов оказывают токсическое воздействие на кардиомиоциты, способствуют развитию апоптоза, фиброза и патологической гипертрофии миокарда, а также усугубляют ремоделирование левого желудочка [16, 17, 20].

Современные исследования показали, что активация симпатической нервной системы при ХСН носит органоспецифический характер и может варьировать в зависимости от стадии заболевания, сопутствующих состояний (например, апноэ сна, ишемия, ожирение) и ин-

дивидуальных особенностей пациента [17]. Нарушение барорефлекторного контроля частоты сердечных сокращений и снижение вагусной модуляции отмечаются уже на ранних этапах ХСН, что способствует дальнейшему усилению симпатической активности и прогрессированию сердечной дисфункции [17, 18]. В результате длительной активации СНС формируется порочный круг: снижение сердечного выброса приводит к нейрогуморальной стимуляции, которая первоначально поддерживает гемодинамику, но при хроническом воздействии усугубляет повреждение миокарда и способствует прогрессированию ХСН [16, 17, 21]. Одновременно происходит активация РААС и других нейрогуморальных звеньев, что дополнительно усиливает вазоконстрикцию, задержку жидкости и ремоделирование сердца [16, 21].

Измерение уровней катехоламинов, натрийуретических пептидов и других маркеров нейрогуморальной активации имеет важное прогностическое значение и может использоваться для стратификации риска и подбора терапии у пациентов с ХСН [20, 19]. Современные подходы к лечению ХСН направлены в том числе на торможение хронической нейрогуморальной активации с помощью бета-блокаторов, ингибиторов АПФ/БРА, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и новых классов препаратов, таких как ингибиторы неприлизина и SGLT2 [16, 21].

Одним из ключевых компенсаторных механизмов при ХСН выступает активация РААС, играющей центральную роль в регуляции сосудистого тонуса, объема циркулирующей крови и электролитного баланса [22, 23]. На ранних этапах ХСН снижение сердечного выброса приводит к уменьшению перфузии почек. Это, а также снижение концентрации натрия в дистальных канальцах (*macula densa*) и усиление симпатической стимуляции активируют юстагломерулярный аппарат почек, способствуя секреции ренина [24]. Ренин катализирует превращение ангиотензиногена (белка, синтезируемого в печени) в ангиотензин I – биологически неактивный декапептид. Далее под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), преимущественно в легких, ангиотензин I превращается в ангиотензин II – мощный вазоконстриктор и один из главных медиаторов патогенеза ХСН [22, 23].

Ангиотензин II реализует свои эффекты через несколько ключевых механизмов: сужение артериол и вен (вазоконстрикция) – это способствует поддержанию системного артериального давления и перераспределению кровотока к жизненно важным органам [22, 24]. Активация симпатической нервной системы:

ангиотензин II усиливает высвобождение норадреналина из нервных окончаний, что дополнительно поддерживает вазоконстрикцию и увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС) [22, 23]. Стимуляция секреции альдостерона: ангиотензин II воздействует на клубочковую зону коры надпочечников, увеличивая выработку альдостерона, который способствует реабсорбции натрия и воды в почках, что приводит к задержке жидкости и увеличению объема циркулирующей крови [22, 25, 23]. Активация высвобождения вазопрессина (антидиуретического гормона): вазопрессин способствует дополнительной задержке воды [22]. В условиях хронической гиперактивации РААС эти адаптационные реакции приобретают патологический характер. Длительное воздействие ангиотензина II и альдостерона приводит к следующим изменениям: развитие и прогрессирование миокардиального и сосудистого фиброза: ангиотензин II и альдостерон стимулируют активацию фибробластов, синтез коллагена и ремоделирование миокарда, что способствует ухудшению диастолической и систолической функции сердца [25, 23]. Гипертрофия миокарда и сосудистой стенки: постоянная вазоконстрикция и задержка жидкости увеличивают постнагрузку и преднагрузку, что стимулирует утолщение стенок сердца и сосудов [23]. Эндотелиальная дисфункция: альдостерон способствует снижению продукции оксида азота, нарушает вазодилатацию и усиливает воспалительные процессы в сосудистой стенке [25]. Задержка натрия и воды: альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, что способствует формированию отеков и застойных явлений [22, 25, 23].

Особое значение имеет тот факт, что альдостерон может оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему даже при низком уровне ангиотензина II, что подтверждается наблюдениями у пациентов с первичным альдостеронизмом [25]. Локальная (тканевая) продукция компонентов РААС, в том числе ангиотензина II и альдостерона, также играет важную роль в процессах постинфарктного ремоделирования и прогрессирования ХСН [26]. Однако, несмотря на активизацию симпатической нервной системы и РААС, направленных на поддержание кровообращения и артериального давления, эти компенсаторные механизмы при хронической стимуляции становятся причиной прогрессирования сердечной недостаточности, задержки жидкости и патологического ремоделирования миокарда. Для ограничения избыточных эффектов вазоконстрикции и задержки натрия в организме активируются противорегу-

ляторные системы. Ключевую роль среди них играет система натрийуретических пептидов (НУП), которая обеспечивает «гормональный антагонизм» по отношению к РААС и СНС.

Система натрийуретических пептидов в патофизиологии ХСН

Система натрийуретических пептидов – это важнейший гуморальный механизм, противодействующий задержке жидкости, вазоконстрикции и патологическому ремоделированию миокарда при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ключевые компоненты системы – предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и натрийуретический пептид типа С (CNP) [27, 28].

Механизмы секреции: ANP – синтезируется и секретруется преимущественно кардиомиоцитами предсердий в ответ на растяжение стенки (повышение давления и объема). BNP – образуется в основном в миокарде желудочков, его секреция усиливается при перегрузке давлением и объемом. CNP – продуцируется эндотелиальными клетками сосудов и оказывает локальное паракринное действие.

Натрийуретические пептиды реализуют свои эффекты через специфические рецепторы: NPR-A (GC-A) – основной рецептор для ANP и BNP. Является мембранной гуанилатциклазой. NPR-B (GC-B) – основной рецептор для CNP, также является гуанилатциклазой. NPR-C – «чистящий» рецептор, отвечает преимущественно за клиренс пептидов, но может опосредовать некоторые сигнальные эффекты через Gi-белок. Связывание ANP или BNP с NPR-A (или CNP с NPR-B) активирует внутриклеточную гуанилатциклазу. Гуанилатциклаза катализирует превращение ГТФ в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Повышение концентрации цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G (PKG). PKG фосфорилирует различные клеточные белки, что приводит к вазодилатации (расслабление гладкомышечных клеток сосудов), повышению экскреции натрия и воды в почках (натрийурез, диурез), снижению секреции ренина и альдостерона (ингибирование РААС), антифибротическим и антигипертрофическим эффектам (ингибирование пролиферации фибробластов, синтез коллагена, гипертрофии кардиомиоцитов), снижению симпатической активности. В почках НУП увеличивают скорость клубочковой фильтрации, подавляют реабсорбцию натрия в собирательных трубках и ингибируют высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата. Эффект

реализуется через те же NPR-A-рецепторы и цГМФ-зависимый путь, что приводит к снижению объема циркулирующей крови и уменьшению преднагрузки на сердце [29, 30].

BNP и NT-proBNP – золотой стандарт диагностики и стратификации риска у пациентов с ХСН, что является основным клиническим значением.

Их уровень отражает степень растяжения желудочков и тяжесть гемодинамических нарушений [28].

Терапевтические перспективы – препараты, усиливающие эффект НУП (например, сакубитрил/валсартан – ингибитор неприлизина), улучшают прогноз при ХСН за счет потенцирования защитных эффектов НУП [31].

Воспалительные механизмы и окислительный стресс в патофизиологии хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность сопровождается активацией системного и локального воспаления, которое играет ключевую роль в прогрессировании заболевания. Основные провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β) – выделяются кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и иммунными клетками в ответ на механический стресс, ишемию и нейрогормональную активацию.

Патофизиологические эффекты цитокинов: TNF- α активирует рецепторы смерти (Fas, TNFR1), запускает каскады каспаз, что приводит к программируемой гибели клеток миокарда и снижению сократительной способности; IL-6 и TNF- α способствуют активации кардиальных фибробластов и повышению синтеза коллагена I и III, что приводит к утолщению и жесткости межклеточного матрикса, ухудшая диастолическую функцию и снижая эластичность миокарда. Провоспалительные цитокины снижают биодоступность оксида азота (NO), усиливают экспрессию адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1), способствуя эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции. Воспаление стимулирует симпатическую нервную систему и РААС, усиливая вазоконстрикцию, задержку жидкости и ремоделирование сердца. Уровни TNF- α и IL-6 в плазме коррелируют с тяжестью ХСН и неблагоприятным прогнозом, что подтверждают клинические исследования.

Окислительный стресс при ХСН возникает из-за избыточного образования реактивных форм кислорода (РФК) и недостаточной активности антиоксидантных систем. Основные ис-

точники РФК — митохондрии кардиомиоцитов, активированные NADPH-оксидазы, ксантиноксидаза и другие ферменты. В результате происходит повреждение клеточных мембран и белков: РФК индуцируют перекисное окисление липидов, модификацию белков и повреждение ДНК, что ухудшает функцию кардиомиоцитов и способствует их гибели. РФК также активируют транскрипционные факторы NF-κB и AP-1, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов и поддерживая хроническое воспаление. РФК снижают биодоступность NO, что ведет к вазоконстрикции, повышению сосудистого сопротивления и ухудшению перфузии миокарда. Окислительный стресс способствует активации фибробластов и синтезу коллагена, усиливая фиброз и гипертрофию.

Экспериментальные данные показывают, что ингибиторы натрий-водородного обменника (NHE-1) уменьшают уровень продуктов перекисного окисления липидов (например, малонового диальдегида) и повышают активность антиоксидантных ферментов в митохондриях миокарда у животных с ХСН, что свидетельствует о возможности модуляции окислительного стресса для терапии [32].

Воспаление и окислительный стресс тесно взаимосвязаны и формируют порочный круг, усиливая друг друга. Провоспалительные цитокины стимулируют образование РФК, а РФК активируют воспалительные сигнальные пути, что приводит к прогрессирующему повреждению миокарда и сосудов, ухудшая гемодинамику и функцию сердца.

Молекулярные механизмы ремоделирования миокарда: роль микроРНК и эпигенетики

В последние годы исследования молекулярных механизмов ХСН выявили ключевую роль микроРНК (miRNA) и эпигенетических изменений в развитии и прогрессировании патологического ремоделирования миокарда.

МикроРНК (miRNA) — это короткие некодирующие РНК длиной 20–24 нуклеотида, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов. Они участвуют в контроле клеточного цикла, апоптоза, фиброза и воспалительных реакций, играя важную роль в формировании фенотипа кардиомиоцитов при ХСН [11, 12, 33, 34].

Ключевые микроРНК, ассоциированные с ХСН:

1. miR-21 — способствует развитию фиброза, активируя пролиферацию фибробластов и подавляя апоптоз; повышение уровня miR-21

обнаружено у пациентов с ХСН и коррелирует с тяжестью заболевания.

2. miR-133 и miR-1 — участвуют в регуляции гипертрофии кардиомиоцитов; снижение их экспрессии связано с развитием патологической гипертрофии.

3. miR-29 — регулирует синтез коллагена и развитие фиброза; его снижение способствует накоплению межклеточного матрикса.

4. miR-208 — вовлечен в процессы гипертрофии и ремоделирования миокарда, а также в развитие аритмий.

5. miR-423-5p — рассматривается как потенциальный биомаркер ХСН, поскольку его уровень в плазме коррелирует с тяжестью заболевания [34].

Механизмы действия:

МикроРНК регулируют экспрессию генов-мишеней, влияя на синтез белков, участвующих в фиброзе, апоптозе, воспалении и гипертрофии. Например, miR-21 подавляет экспрессию гена *P TEN*, активируя сигнальный путь PI3K/Akt, что способствует выживанию клеток и фиброзу.

Эпигенетика включает наследуемые изменения экспрессии генов, не связанные с изменением последовательности ДНК. Основные механизмы — метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция длинными некодирующими РНК [11, 12, 31, 33].

Ключевые эпигенетические процессы:

1. Метилирование ДНК — гиперметилирование промоторов антифибротических генов снижает их экспрессию, способствуя развитию фиброза.

2. Модификации гистонов — ацетилирование и метилирование гистонов регулируют доступность ДНК для транскрипции, влияя на экспрессию генов, связанных с воспалением, стрессом и апоптозом.

3. Длинные некодирующие РНК (lncRNA) — участвуют в регуляции экспрессии генов, связанных с гипертрофией и фиброзом.

Примеры:

Повышение экспрессии гистона-деацетилаз (HDAC) ассоциировано с развитием гипертрофии и снижением сократительной функции миокарда. Эпигенетические изменения могут быть индуцированы хроническим воспалением, ишемией и механическим стрессом.

Клиническое значение и перспективы терапии

Некоторые микроРНК (например, miR-423-5p, miR-21) рассматриваются как перспективные биомаркеры для ранней диагностики и мониторинга ХСН. Также активно разраба-

тываются подходы к модуляции экспрессии микроРНК (антагомиры, миметики) и эпигенетических мишеней (ингибиторы HDAC, ДНК-метилтрансфераз) для предотвращения патологического ремоделирования. Помимо этого изучение индивидуального эпигенетического и микроРНК-профиля пациента может стать основой персонализированной терапии ХСН в будущем [11, 12, 31, 33, 34].

Современные исследования патофизиологии ХСН демонстрируют, что эпигенетические и молекулярные изменения (метилирование ДНК, модификации гистонов, регуляция длинными некодирующими РНК) не только определяют прогрессирование заболевания, но и формируют гетерогенность клинических проявлений [31, 33, 34]. Эта гетерогенность отражается в разнообразии фенотипов ХСН, что требует четкой стратификации пациентов для персонализации терапии. Так, например, гиперметилирование промоторов антифибротических генов или повышенная экспрессия HDAC может ассоциироваться с различными типами ремоделирования миокарда, характерными для ХСН со сниженной (СНнФВ) или сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Таким образом, интеграция данных о молекулярных механизмах в клиническую практику невозможна без унифицированной классификации, учитывающей как функциональные параметры, так и особенности патогенеза.

Классификация хронической сердечной недостаточности

На основании фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ):

сохраненная фракция выброса (СНсФВ), при которой ФВЛЖ составляет более 50 %;

сниженная фракция выброса (СНнФВ) при ФВЛЖ менее 40 %;

промежуточная фракция выброса (СНпФВ) с диапазоном ФВЛЖ от 40 до 49 %.

СНсФВ чаще встречается у пожилых пациентов, женщин и пациентов с артериальной гипертензией. Для СНнФВ характерно наличие ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда и клапанных пороков.

Функциональная классификация NYHA, основанная на тяжести клинической симптоматики и физической активности:

Класс I. Без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, усталости или сердцебиения.

Класс II. Незначительное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.

Класс III. Выраженное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но менее обычная активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.

Класс IV. Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы в покое могут присутствовать. При любых физических нагрузках дискомфорт усиливается.

В последние годы наряду с традиционной классификацией по фракции выброса и функциональным классам NYHA все большее значение приобретает стадийная классификация ХСН, предложенная Американской коллегией кардиологии и Американской ассоциацией сердца (ACC/АНА, 2022) [10]. Эта схема позволяет более четко стратифицировать риск и определять тактику ведения пациентов на разных этапах развития заболевания.

Стадии хронической сердечной недостаточности по ACC/АНА (2022):

Стадия А (At Risk for Heart Failure):

Пациенты с высоким риском развития ХСН, но без структурных или функциональных изменений сердца и без симптомов.

Примеры: артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, семейный анамнез кардиомиопатии.

Стадия В (Pre-HF):

Пациенты с выявленными структурными изменениями сердца (например, гипертрофия, дилатация, снижение фракции выброса), но без симптомов ХСН.

Примеры: бессимптомная дисфункция ЛЖ после инфаркта миокарда, клапанные пороки без признаков застоя.

Стадия С (Symptomatic HF):

Пациенты с текущими или ранее имевшимися симптомами ХСН, обусловленными структурными или функциональными изменениями сердца.

Примеры: пациенты с одышкой, отеками, снижением толерантности к нагрузке на фоне сниженной или сохраненной ФВ.

Стадия D (Advanced HF):

Пациенты с рефрактерной ХСН, требующей специализированных вмешательств (интеграция устройств, трансплантация сердца, паллиативная помощь).

Примеры: частые госпитализации, выраженные симптомы в покое несмотря на максимальную терапию [7, 11].

Значение стадийной классификации

1. Стратификация риска: позволяет выделить пациентов, нуждающихся в наиболее интенсивной профилактике и мониторинге уже на доклинических стадиях (А и В).

2. Персонализация терапии: стадийный подход диктует выбор тактики – от модификации образа жизни и контроля факторов риска до внедрения аппаратных методов и паллиативной помощи.

3. Обоснование скрининга: выделение бессимптомных стадий (А и В) подчеркивает важность раннего выявления и профилактики прогрессирования ХСН.

Включение данной классификации в клиническую практику повышает эффективность профилактики, позволяет своевременно начать лечение и улучшает прогноз пациентов с ХСН.

Анемия и амилоидоз в структуре осложнений хронической сердечной недостаточности

Анемия является одним из наиболее частых и клинически значимых коморбидных состояний у пациентов с ХСН, встречаясь, по разным данным, у 30–50 % больных и существенно влияя на прогноз, выраженность симптомов и выживаемость пациентов. Механизмы развития анемии при ХСН чрезвычайно сложны и многофакторны, что объясняет как разнообразие фенотипов анемии, так и трудности ее коррекции в клинической практике. Центральную роль играют нарушения баланса железа, хроническое воспаление, активация нейрогуморальных систем, дисфункция почек и влияние сердечно-сосудистой терапии.

Уже в ранних стадиях ХСН системная гипоперфузия и застоявшаяся венозная кровь приводят к снижению перфузии почек, активации РААС и симпатической нервной системы, что запускает комплекс эндокринных и метаболических нарушений. Среди ключевых факторов – снижение продукции эритропоэтина в юкстагломерулярном аппарате почек на фоне гипоксии и повышения почечного венозного давления. Однако, в отличие от классической ренальной анемии, при ХСН продукция эритропоэтина лишь умеренно снижена, а в ряде случаев даже нормальна или повышена, что отражает развитие так называемой «эритропоэтин-резистентности». Важнейшим патогенетическим механизмом считается хроническое воспаление: повышение уровней цитокинов, таких как интерлейкин-6, ФНО- α , приводит к активации

синтеза печеночного пептида гепсидина – центрального регулятора обмена железа. Гепсидин блокирует экспрессию ферропортина на макрофагах, энтероцитах и гепатоцитах, препятствуя выходу железа из депо в плазму и его всасыванию из кишечника, что обуславливает так называемый «функциональный дефицит железа» – состояние, при котором общие запасы железа могут быть достаточными, но оно недоступно для эритропоэза. Классическое определение функционального дефицита железа при ХСН включает уровень ферритина менее 100 нг/мл или 100–299 нг/мл в сочетании с насыщением трансферрина менее 20 % [73–76].

Помимо дефицита железа, хроническое воспаление приводит к подавлению продукции эритропоэтина, снижению чувствительности к нему в костном мозге, угнетению дифференцировки эритроидных клеток и укорачиванию жизни эритроцитов. В дополнение к этому в патогенезе анемии при ХСН существенную роль играют сопутствующие заболевания и факторы, такие как хроническая болезнь почек (ХБП), нарушение абсорбции железа в кишечнике (особенно при отеке слизистой оболочки ЖКТ из-за системного венозного застоя), кровопотери при антикоагулянтной терапии, а также нутритивный дефицит (особенно у пожилых и кахектичных пациентов). Влияние медикаментозной терапии, в частности, применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов альдостерона и антикоагулянтов, также может быть значимо, усугубляя гипорегенераторный компонент анемии и повышая риск скрытых желудочно-кишечных кровопотерь.

С клинической точки зрения анемия ассоциирована с более тяжелым течением ХСН, худшими показателями толерантности к нагрузке, увеличением выраженности одышки, утомляемости, тахикардии и снижением качества жизни, а также повышением риска госпитализаций и смерти от всех причин. Механизмы ухудшения прогноза включают снижение кислородной доставки к тканям, усиление гипоксии миокарда и периферических органов, активацию симпатoadrenalовой системы и прогрессирование неблагоприятного ремоделирования сердца. Взаимное отягощение анемии и ХСН образует так называемый «порочный круг», при котором снижение перфузии органов и тканей ведет к усилению системного воспаления, гипоксии и дальнейшему угнетению эритропоэза.

Диагностика анемии при ХСН включает определение концентрации гемоглобина (по определению ВОЗ: <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин), анализ параметров железа (сывороточный ферритин, насыщение трансферрина,

сывороточное железо), маркеров хронического воспаления (СРБ, IL-6), оценки функции почек (СКФ, уровень креатинина), исключение явных источников кровопотери и нутритивного дефицита (B12, фолиевая кислота). Современные рекомендации ESC 2021 и консенсусные документы HFSA и АНА 2022–2024 гг. подчеркивают важность обязательного скрининга дефицита железа у всех пациентов с ХСН независимо от наличия анемии, учитывая его неблагоприятное влияние на функцию миокарда и прогноз [7]. В последние годы для более точной диагностики железodefицитных состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью все шире используются современные биомаркеры, позволяющие выявлять как абсолютный, так и функциональный дефицит железа. Одним из таких маркеров является уровень растворимого рецептора трансферрина (soluble transferrin receptor, sTfR), который отражает истинный тканевой дефицит железа и не зависит от уровня воспаления или сопутствующих хронических заболеваний, в отличие от ферритина. Повышение концентрации sTfR указывает на недостаточность железа для эритропоэза даже при нормальных или повышенных уровнях сывороточного ферритина, что особенно ценно для диагностики скрытого дефицита железа у пациентов с ХСН, у которых воспалительный статус может маскировать истинную картину дефицита железа [73, 74].

Амилоидоз как осложнение хронической сердечной недостаточности

Амилоидоз сердца – это одна из ключевых причин и одновременно осложнений хронической сердечной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов с неясной этиологией диастолической дисфункции. Под термином «кардиальный амилоидоз» (cardiac amyloidosis) подразумевают накопление амилоидных фибрилл в межклеточном матриксе миокарда, что ведет к прогрессирующему утолщению и ригидности стенок желудочков, нарушению их наполняемости и последующему снижению систолической и диастолической функции сердца. Наиболее распространенными формами амилоидоза, вовлекающими сердце, являются амилоидоз, обусловленный транстиретином (ATTR, как дикий тип – wtATTR, так и наследственный – hATTR), и амилоидоз, связанный с легкими цепями иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) [75, 76].

Патогенез кардиального амилоидоза заключается в депонировании патогенных белковых агрегатов (амилоидных фибрилл) между кардио-

миоцитами, что нарушает нормальную архитектуру ткани и межклеточные взаимодействия, приводит к сдавлению коронарных микрососудов, активации фибробластов, ремоделированию и апоптозу миокардиальных клеток. В случае ATTR-амилоидоза в основе лежит нестабильность молекулы транстиретина (TTR), синтезируемого в печени, и его патологическая диссоциация на мономеры с последующей фибрилlogenезой. В случае AL-амилоидоза источником амилоида являются патологические плазматические клетки, продуцирующие нестабильные легкие цепи иммуноглобулинов, которые быстро образуют амилоидные фибриллы [75].

Клиническая картина кардиального амилоидоза часто маскируется под привычные формы ХСН и отличается постепенным прогрессированием симптомов, несмотря на кажущееся отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Ключевые клинические проявления включают выраженную диастолическую дисфункцию, низкой сердечный выброс при относительно небольших размерах желудочков, наличие псевдогипертрофии на ЭхоКГ без признаков гипертрофии на ЭКГ (так называемое расхождение «mass-to-voltage»), частые аритмии (фибрилляция предсердий), нарушения проводимости, рефрактерные к лечению отеки и выраженный синдром ортостатической гипотензии [75, 76].

Диагностика кардиального амилоидоза базируется на комплексном использовании современных методов визуализации, лабораторных маркеров и морфологических исследований. Ключевым неинвазивным методом остается эхокардиография, позволяющая выявить концентрическую утолщенность стенок, диастолическую дисфункцию, снижение продольной деформации миокарда (особенно апикобазальный градиент страйна – «cherry-on-top» pattern), перикардиальный выпот и дилатацию предсердий. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием (LGE) демонстрирует диффузную задержку контраста и повышение внеклеточного объема, что косвенно указывает на амилоидные отложения [76].

Важнейшим этапом дифференциальной диагностики является определение типа амилоидоза. Для этого используют определение легких цепей в сыворотке крови и моче (иммунофиксация, free light chain assay), сцинтиграфию костной ткани с использованием пирофосфата технеция-99m (99mTc-PYP), обладающую высокой специфичностью для ATTR-амилоидоза в отсутствие моноклональной гаммапатии. Морфологическое подтверждение проводится с помощью биопсии – чаще эндомикардиальной, реже – биопсии жировой клетчатки или дру-

гих тканей с использованием красителя Конго красный и иммуногистохимической типизацией. Генетическое тестирование показано для исключения наследственного варианта ATTR-амилоидоза [75, 76].

Лечение

Симптоматическая терапия: исторические основы (до 1970-х годов)

Сердечные гликозиды. Дигоксин и другие сердечные гликозиды применялись для купирования симптомов за счет положительного инотропного эффекта, обусловленного блокадой Na^+/K^+ -АТФазы и увеличением внутриклеточного кальция. Несмотря на временное улучшение гемодинамики, гликозиды не влияли на долгосрочный прогноз, а их терапевтическое окно было крайне узким, что приводило к риску тяжелых аритмий и интоксикации. Крупные исследования, включая работу Flather et al. (2005), показали отсутствие влияния дигоксина на выживаемость пациентов с ХСН [35].

Диуретики (тиазиды, петлевые) стали основой для устранения симптомов задержки жидкости, снижая преднагрузку и облегчая одышку и отеки. Однако, как и гликозиды, они не воздействовали на ключевые патофизиологические механизмы ХСН и не улучшали прогноз. Чрезмерное применение диуретиков сопровождалось риском электролитных нарушений и аритмий.

Симптоматические средства не изменяли естественное течение ХСН, не снижали смертность и частоту госпитализаций. Это осознание стало стимулом для поиска патогенетически обоснованных методов лечения, способных воздействовать на нейрогуморальные механизмы прогрессирования заболевания.

Патогенетическая терапия: блокада нейрогуморальных систем (1970–2000-е годы)

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Открытие роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в прогрессировании ХСН привело к внедрению ингибиторов АПФ, которые блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, уменьшая вазоконстрикцию, задержку жидкости и ремоделирование миокарда. Ключевые исследования CONSENSUS (1987) и SOLVD (1991) продемонстрировали снижение смертности и частоты госпитализаций при использовании эналаприла и других ИАПФ [36]. Это заложило основу для патогенетической терапии ХСН.

β -адреноблокаторы. До 1990-х годов β -адреноблокаторы считались противопоказанными при ХСН из-за опасений ухудшения сократимости миокарда. Однако клинические исследования CIBIS-II (1999), MERIT-HF (1999) и COMET (2003) убедительно продемонстрировали, что β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, карведилол) существенно снижают смертность, риск госпитализаций и улучшают качество жизни пациентов с ХСН [12, 14]. Механизмы действия включают снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение токсического влияния катехоламинов, улучшение ремоделирования миокарда и снижение риска аритмий.

Карведилол, благодаря дополнительной блокаде α_1 -адренорецепторов, обеспечивает вазодилатацию и обладает антиоксидантными свойствами, что делает его особенно эффективным у пациентов с сопутствующей гипертензией.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). Альдостерон способствует задержке натрия и воды, воспалению, фиброзу и ремоделированию миокарда. АМР (спиронолактон, эплеренон) блокируют эти эффекты, улучшая прогноз пациентов с ХСН. Исследование RALES (1999) показало снижение общей смертности на 30 % при добавлении спиронолактона к стандартной терапии. Эплеренон, согласно исследованиям EPHEMUS (2003) и EMPHASIS-HF (2011), эффективен у пациентов после инфаркта миокарда и на ранних стадиях ХСН, снижая смертность и риск госпитализаций [37]. Регулярный мониторинг калия и функции почек является обязательным при терапии АМР, особенно у пациентов с хронической болезнью почек.

Современные лекарственные подходы к лечению ХСН

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин) стали одним из ключевых прорывов в терапии ХСН за последние годы. Изначально применявшиеся для лечения сахарного диабета 2 типа, эти препараты продемонстрировали выраженное положительное влияние на прогноз у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия диабета. Крупные рандомизированные исследования (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, EMPEROR-Preserved) показали, что SGLT2-ингибиторы достоверно снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН, а также улучшают качество жизни пациентов как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса [8, 9, 38, 39]. Меха-

низмы действия SGLT2-ингибиторов включают осмотический диурез, снижение пред- и постнагрузки, улучшение энергетического обмена в миокарде, а также противовоспалительные и антифибротические эффекты.

Сакубитрил/валсартан (ARNI) представляет собой комбинацию ингибитора neprilysin и антагониста рецепторов ангиотензина II. Эта комбинация усиливает натрийуретические, вазодилатирующие и антифибротические эффекты, одновременно блокируя действие ангиотензина II. Исследование PARADIGM-HF показало, что терапия ARNI приводит к значимому снижению риска сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций по сравнению с ингибиторами АПФ [11]. Данные последних лет подтверждают эффективность сакубитрил/валсартана и у пациентов с сохраненной фракцией выброса [6, 40]. ARNI также способствует снижению уровня NT-proBNP и уменьшает выраженность симптомов ХСН, что отражено в современных рекомендациях как терапия первой линии для большинства пациентов с ХСН [7, 9, 10].

Перспективные препараты: Омекамтив мекарбил.

Омекамтив мекарбил – представитель класса миоактиваторов кардиомиозина, усиливающий систолическую функцию сердца без увеличения потребности в кислороде. В исследовании GALACTIC-HF было продемонстрировано, что добавление омекамтива мекарбила к стандартной терапии у пациентов с выраженной систолической дисфункцией приводит к снижению риска прогрессирования ХСН и частоты госпитализаций [41]. Однако, в отличие от SGLT2-ингибиторов и ARNI, влияние омекамтива мекарбила на общую смертность менее выражено, и его применение рассматривается преимущественно у пациентов с тяжелой ХСН, резистентной к стандартной терапии.

Стратегия «четырёх столпов терапии» (Four Pillars of Heart Failure Therapy)

Современные международные рекомендации (ESC 2021, ACC/AHA 2022) подчеркивают необходимость одновременного назначения четырех основных классов препаратов для достижения максимального снижения риска смерти и госпитализаций у пациентов с ХСН. Эта концепция получила название «стратегии четырех столпов». Ниже приведено краткое описание каждого из классов:

1. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI). Основной эффект: снижение постнагрузки, уменьшение фиброза, торможение ремоделирования миокарда, снижение смертности и госпитализаций.

2. Бета-адреноблокаторы

Препараты: бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат, небиволол. Основной эффект: снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение симпатической активации, улучшение функции ЛЖ и прогнозов выживаемости.

3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)

Препараты: спиронолактон, эплеренон, финеренон. Основной эффект: снижение задержки натрия и воды, уменьшение фиброза миокарда и сосудов, дополнительное снижение риска смерти и госпитализаций.

4. Ингибиторы SGLT2

Препараты: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин. Основной эффект: снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, улучшение симптомов и качества жизни, положительное влияние на почечную функцию.

Современная стратегия подразумевает быстрое и параллельное назначение всех четырех классов препаратов с последующей титрацией до максимально переносимых доз. Такой подход позволяет максимально быстро реализовать преимущества терапии и снизить риск прогрессирования ХСН [6–9, 39, 42].

Побочные эффекты: при комбинированной терапии важно мониторировать уровень калия, функцию почек и артериальное давление.

Доступность: в России остается проблема ограниченного доступа к некоторым инновационным препаратам (например, верцигуату и омекамтиву мекарбилу), что требует развития программ поддержки пациентов.

Несмотря на значительный прогресс в области фармакотерапии и внедрение современных стратегий комбинированного лечения, у части пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохраняется высокий риск прогрессирования заболевания, декомпенсаций и внезапной сердечной смерти. Это связано с тяжелыми нарушениями электрической и механической синхронизации миокарда, а также с ограниченной эффективностью медикаментозных методов у пациентов с терминальными стадиями ХСН. В таких случаях особую роль начинают играть аппаратные методы лечения, направленные на коррекцию электрических нарушений, предот-

вращение жизнеугрожающих аритмий и поддержание системной гемодинамики.

Кардиоресинхронизирующая терапия (CRT) – один из ключевых методов лечения пациентов с ХСН, осложненной электромеханической диссинхронией. Основная цель CRT – восстановление координированной работы желудочков, что приводит к улучшению гемодинамики, повышению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению качества жизни и снижению риска сердечно-сосудистой смертности. За последние годы CRT прочно вошла в международные стандарты лечения благодаря результатам крупных рандомизированных исследований и регулярным обновлениям клинических рекомендаций [9, 10, 43]

Механизм действия. CRT устраняет меж- и внутривентрикулярную диссинхронию, часто наблюдаемую при ХСН с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Имплантация электродов в правый и левый желудочки синхронизирует сокращения миокарда, улучшая сердечный выброс, диастолическую функцию и уменьшая митральную регургитацию. Современные данные подтверждают, что CRT способствует обратному ремоделированию миокарда и снижает уровень биомаркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP) [44, 45].

Показания к CRT. Согласно последним европейским и американским рекомендациям [6, 7], показания к CRT включают:

1. Симптоматическая ХСН (NYHA II–IV) при фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$.

2. Электромеханическая диссинхрония: ширина комплекса QRS ≥ 130 мс, особенно при наличии БЛНПГ.

3. Сохранение симптомов ХСН несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

4. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 1 года и возможность регулярного наблюдения.

В обновленных рекомендациях ESC 2023 акцентируется внимание на необходимости индивидуализации подхода у пациентов с QRS 130–149 мс без БЛНПГ и на расширении показаний для CRT-D у пациентов с высоким риском жизнеугрожающих аритмий [43].

Результаты крупных исследований и мета-анализов последних лет подтверждают значимость CRT:

1. MADIT-CRT: снижение риска сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХСН на 34 % [46].

2. RAFT: снижение общей смертности на 25 % по сравнению с ICD [47].

3. REVERSE: улучшение фракции выброса и обратное ремоделирование ЛЖ.

4. Meta-analysis 2022: CRT снижает риск госпитализации по поводу ХСН на 28 % и общую смертность на 22 %.

5. RECOVER Study (2023): у пациентов старше 75 лет CRT также достоверно снижает смертность и улучшает качество жизни.

Новые направления исследований

Использование искусственного интеллекта и машинного обучения для отбора пациентов, максимально выигрывающих от CRT.

Изучение роли биомаркеров и генетических предикторов ответа на CRT.

CRT у различных групп пациентов

1. Пациенты с БЛНПГ и QRS ≥ 150 мс: максимальный эффект CRT (ESC 2023).

2. Пациенты с не-БЛНПГ диссинхронией: CRT менее эффективна, требуется индивидуальный подход.

3. Пациенты с сохраненной ФВЛЖ: по данным EchoCRT (2013) и последующих исследований CRT не улучшает прогноз у этой категории [53].

В России внедрение CRT продолжается, однако остаются определенные барьеры: недостаточная доступность оборудования, высокая стоимость терапии, низкая информированность врачей и пациентов. По данным Национального регистра ХСН (2023), CRT получают менее 25 % пациентов, соответствующих международным критериям.

Перспективы CRT связаны с развитием беспроводных и миниатюрных систем, персонализацией терапии с помощью биомаркеров и искусственного интеллекта, а также расширением показаний для CRT у ранее недооцененных групп пациентов (например, с правожелудочковой диссинхронией) [54].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) – это устройства, предназначенные для предотвращения внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с высоким риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Их роль в лечении ХСН подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и отражена в международных рекомендациях [7, 43].

Показания к имплантации ИКД:

1. Перенесенная фибрилляция желудочков (ФЖ) или гемодинамически значимая желудочковая тахикардия (ЖТ).

2. Пациенты с ишемической или неишемической дилатационной кардиомиопатией и ФВЛЖ $\leq 35\%$ на фоне оптимальной медикаментозной терапии [55, 56].

3. Расширение показаний для первичной профилактики у пациентов с определенными генетическими синдромами [43].

Клиническая эффективность:

1. В исследовании MADIT-II имплантация ИКД у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и ФВЛЖ $\leq 30\%$ позволила снизить общую смертность на 31 % по сравнению со стандартной терапией [55].

2. В исследовании SCD-HeFT у пациентов с ХСН II–III ФК и ФВЛЖ $\leq 35\%$ применение ИКД снизило риск смерти на 23 % по сравнению с плацебо [56].

3. Современные метаанализы подтверждают, что ИКД эффективны как для первичной, так и для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно у пациентов с ишемической этиологией ХСН [57, 59].

Возможны осложнения, связанные с имплантацией: инфекции, смещение электродов, неадекватные разряды. Необходимость периодической замены батареи и электродов. Риск психоэмоциональных нарушений у пациентов с ИКД (страх разрядов, снижение качества жизни).

LVAD (Left Ventricular Assist Device) – это механические насосы, обеспечивающие поддержку кровообращения у пациентов с терминальной стадией ХСН, у которых медикаментозная и аппаратная терапия неэффективны. LVAD могут использоваться как «мост» к трансплантации сердца или как путь к восстановлению функции миокарда, или как окончательная терапия («destination therapy»).

Показания к имплантации LVAD:

1. Терминальная стадия ХСН (IV ФК по NYHA) с рефрактерными симптомами, несмотря на оптимальную медикаментозную и аппаратную терапию.

2. Ожидание трансплантации сердца (bridge to transplant).

3. Невозможность трансплантации по медицинским или социальным причинам (destination therapy).

Клиническая эффективность:

1. В исследовании MOMENTUM 3 использование устройства HeartMate 3 обеспечило 5-летнюю выживаемость 58 %, что сопоставимо с результатами трансплантации сердца [60].

2. Современные устройства с магнитной левитацией ротора (HeartMate 3, HeartWare) существенно снизили частоту тромбозов, гемолиза и инсультов по сравнению с предыдущими поколениями [62].

3. Согласно данным, у пациентов с LVAD наблюдается значительное улучшение качества

жизни, функционального класса и снижение частоты госпитализаций [61].

Несмотря на впечатляющие достижения в области механической поддержки кровообращения, продемонстрированные в исследованиях MOMENTUM 3 и INTERMACS, применение LVAD связано с рядом серьезных ограничений. Если современные устройства с магнитной левитацией (HeartMate 3, HeartWare) позволили достичь 5-летней выживаемости 58 % и значительного улучшения качества жизни, то ключевой проблемой остается высокая частота осложнений, которые могут нивелировать преимущества терапии. Кровотечения, особенно желудочно-кишечные, обусловлены не только необходимой антикоагулянтной терапией, но и приобретенным дефицитом фактора Виллебранда, вызванным механическим воздействием устройства на кровь. Инфекции в области имплантации остаются частой проблемой из-за длительного контакта устройства с тканями, а риск тромбозов и инсультов, несмотря на технические усовершенствования, сохраняется. Кроме того, пожизненная антикоагуляция требует постоянного контроля и повышает риск геморрагических осложнений. Не менее важным ограничением является высокая стоимость и ограниченная доступность LVAD, что особенно актуально для России.

Устройства вспомогательного кровообращения, кардиоресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – это современные, хорошо изученные и эффективные методы лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и высоким риском аритмий. Постоянное совершенствование технологий, внедрение персонализированных подходов и расширение показаний способствуют дальнейшему улучшению клинических исходов и качества жизни больных.

Иновационные технологии и персонализация в лечении ХСН

Современные подходы к ведению пациентов с ХСН все чаще включают дистанционный мониторинг состояния с помощью имплантируемых биосенсоров. Наиболее изученным и внедренным устройством является датчик давления в легочной артерии CardioMEMS.

CardioMEMS – миниатюрный беспроводной сенсор, имплантируемый в легочную артерию, позволяет ежедневно измерять давление и передавать данные врачу в режиме онлайн. Крупные исследования (CHAMPION, GUIDE-HF) показали, что использование CardioMEMS позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу де-

компенсации ХСН на 28–37 % и улучшить качество жизни пациентов [65, 66, 70]. Внедрение таких систем особенно эффективно у пациентов с частыми декомпенсациями и трудностями в контроле симптомов. В России биосенсоры пока применяются ограниченно, однако мировой опыт демонстрирует их высокую клиническую и экономическую эффективность.

CardioMEMS – это уже широко изученный и внедренный имплантируемый сенсор, который позволяет в режиме реального времени контролировать давление в легочной артерии и значительно снижать частоту госпитализаций у пациентов с ХСН. Однако современные технологии не ограничиваются только измерением давления. Ведутся активные разработки сенсоров, способных мониторить внутрисердечное давление, объем жидкости, частоту сердечных сокращений, а также носимых устройств, оценивающих физическую активность пациента и позволяющих выявлять ухудшение состояния на самых ранних стадиях. Эти данные, собранные с различных биосенсоров, интегрируются с помощью телемедицины и мобильных приложений в комплексные системы дистанционного наблюдения, что открывает новые возможности для персонализированного и своевременного управления сердечной недостаточностью. Эти многочисленные данные требуют эффективной обработки и анализа, что открывает широкие перспективы для применения искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения. ИИ позволяет не только автоматизировать интерпретацию сложных эхокардиографических и клинических данных, но и прогнозировать риск декомпенсаций, а также рекомендовать персонализированные схемы терапии, что значительно расширяет возможности ведения пациентов с ХСН.

В последние годы ИИ и машинное обучение (ML) становятся неотъемлемой частью современной кардиологии, включая ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Алгоритмы ИИ позволяют анализировать большие массивы клинических и инструментальных данных, что существенно повышает точность диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения. Модели машинного обучения способны автоматически определять фракцию выброса, параметры диастолической функции и признаки ремоделирования миокарда, что повышает точность и воспроизводимость результатов. Нарастающая интеграция цифровых технологий трансформирует ведение пациентов с ХСН по всем этапам маршрута: от стратификации риска и раннего выявления декомпенсаций до оптимизации терапии и постгоспитального

наблюдения. Ключевые направления включают телемедицинские модели наблюдения с регулярной удаленной передачей данных (масса тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление, сатурация, уровень физической активности), дистанционный мониторинг имплантируемых устройств (ICD/CRT) с автоматизированной телетрансляцией событий и внутригрудного импеданса, а также использование носимых сенсоров и смартфон-платформ для непрерывной регистрации цифровых биомаркеров и электронных PRO (ePRO). Алгоритмы машинного обучения, обученные на мультипараметрических потоках (клинические признаки, лабораторные показатели, телеметрия устройств, поведенческие метрики), повышают точность краткосрочного прогноза декомпенсации, поддерживают клинические решения (в том числе титрацию «четырёх столпов» и диуретической терапии) и персонализируют объем контакта с системой здравоохранения. На этапе стационара – дом цифровые платформы снижают вероятность «ранних» повторных госпитализаций за счет структурированных программ выписки, дистанционного контроля приверженности и триажа тревожных сигналов медсестринскими центрами. В амбулаторной практике интеграция телемониторинга с клинико-лабораторными показателями (NT-proBNP), эхокардиографией (ГПДС) и данными устройств позволяет формировать адаптивные планы визитов, а также выявлять фенотипы ХСН (сн/сф/пфФВ) с различной потребностью в частоте наблюдения и терапевтических вмешательствах. В совокупности это создает предпосылки для перехода от реактивной модели к проактивной, непрерывной и риск-ориентированной помощи, что согласуется с заявленным в обзоре вектором на персонализацию лечения и интеграцию ИИ в клиническую практику [64, 67]. Модели машинного обучения, обученные на данных электронных медицинских карт, позволяют индивидуализировать прогноз риска повторных госпитализаций и смерти, а также выявлять пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении [68, 69]. ИИ-алгоритмы могут рекомендовать персонализированные схемы титрации препаратов, учитывая сопутствующие заболевания, лабораторные параметры и фармакогенетические данные [70, 71]. Использование ИИ для анализа данных с носимых устройств и имплантируемых сенсоров (например, CardioMEMS) позволяет в режиме реального времени выявлять ранние признаки декомпенсации и своевременно корректировать лечение [72, 73]. Применение искусственного интеллекта в кардиологии – важный шаг к персонализации терапии, однако

для достижения максимальной эффективности лечения необходимо учитывать и генетические особенности пациента.

Фармакогенетика изучает, как вариации в генах влияют на ответ организма на лекарства, что особенно актуально при подборе терапии ХСН. Например, полиморфизм гена *ADRB1*, который кодирует β 1-адренорецептор, влияет на эффективность β -блокаторов. Пациенты с вариантом Arg389 чаще достигают значительного снижения частоты сердечных сокращений и улучшения прогноза при приеме этих препаратов. В то же время у носителей варианта Gly389 эффект β -блокаторов может быть менее выраженным, что требует более тщательного подбора дозы или выбора альтернативной терапии. Другой важный ген — *CYP2D6*, он отвечает за метаболизм многих β -блокаторов, таких как метопролол и карведилол. Пациенты с «медленным» метаболизмом (poor metabolizers) имеют повышенный риск побочных эффектов и нуждаются в снижении дозы, тогда как у «быстрых» метаболизаторов (ultrarapid metabolizers) стандартные дозы могут оказаться недостаточно эффективными. Кроме того, исследуются и другие гены, которые влияют на ответ на ингибиторы РААС, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы SGLT2. В будущем это позволит еще точнее подбирать терапию под индивидуальные особенности пациента [9, 80–82].

Клиническое значение фармакогенетики заключается в том, что тестирование позволяет персонализировать подбор препаратов и их дозировку, снижая риск побочных эффектов и повышая эффективность лечения. Особенно это важно для пациентов с рефрактерной ХСН и тех, кто испытывает множественные побочные реакции на стандартную терапию. Ожидается, что в ближайшие годы фармакогенетика станет неотъемлемой частью рутинной клинической практики.

Современные подходы к лечению анемии и амилоидоза при хронической сердечной недостаточности

Терапевтическая стратегия у пациентов с ХСН и анемией включает многокомпонентный подход, ориентированный как на коррекцию дефицита железа, так и на устранение или минимизацию прочих патогенетических факторов. Ключевым методом, согласно многочисленным РКИ и метаанализам (FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF), признано внутривенное введение препаратов железа, в первую очередь карбоксимальтозата железа, которое приводит к значимому улучшению функционального

класса по NYHA, качества жизни, толерантности к нагрузке и снижению риска госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Внутривенная терапия железом рекомендуется при выявлении абсолютного или функционального дефицита железа (ферритин <100 нг/мл или 100–299 нг/мл при насыщении трансферрина < 20 %). Пероральные препараты железа, по данным современных исследований (IRONOUT-HF), неэффективны у большинства больных ХСН вследствие плохой абсорбции и частых желудочно-кишечных побочных эффектов.

В отношении применения эритропоэтиновых стимуляторов (ESA) накоплены противоречивые данные: ранние исследования показали возможность повышения гемоглобина и снижения выраженности симптомов, однако крупные рандомизированные исследования (RED-HF, STAMINA-HeFT) не выявили влияния на общую смертность, а отмеченное повышение риска тромбозов и инсультов ограничило их рутинное применение у данной категории пациентов. В настоящее время ESA показаны лишь при сочетании тяжелой симптомной анемии и почечной недостаточности с гипорегенераторным типом анемии и после тщательной индивидуальной оценки риска.

Важной составной частью лечения анемии у пациентов с ХСН является коррекция и управление сопутствующими состояниями — устранение дефицита витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, лечение хронической болезни почек (контроль гиперфосфатемии, коррекция метаболического ацидоза), минимизация избыточного применения диуретиков и антикоагулянтов.

Несмотря на прогресс в лечении, анемия у больных ХСН остается сложной клинической проблемой. В последние годы возрастающее внимание уделяется новым направлениям терапии, включая модуляторы синтеза гепсидина, препараты для коррекции функционального дефицита железа, новые формы внутривенного железа с улучшенным профилем безопасности, а также индивидуализированные алгоритмы стратификации риска и мониторинга терапии. Будущие исследования направлены на определение оптимальных целевых значений гемоглобина, параметров железа и сроков терапии у разных фенотипов пациентов с ХСН, а также изучение долгосрочного влияния коррекции анемии на сердечно-сосудистый прогноз и выживаемость.

Современные подходы к лечению кардиального амилоидоза определяются типом амилоидоза и стадией сердечной недостаточности. При AL-амилоидозе ключевым является подавление продукции патологического клона плазматических клеток с помощью схем химиотерапии

(дарутумумаб, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), а при выраженном поражении — трансплантация аутологичных стволовых клеток. Контроль течения сердечной недостаточности проводится стандартными средствами (петлевые диуретики, осторожное применение минералокортикоидных антагонистов, ограничение натрия и жидкости), но ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и бета-блокаторы зачастую малопереносимы из-за низкой сердечной производительности и выраженной гипотензии.

При АТТР-амилоидозе основной акцент смещен на патогенетическую терапию. Для подавления синтеза патологического транстиретиона применяются препараты, стабилизирующие тетрамерную структуру белка (тафамидис, одобрен FDA и EMA; Tafamidis), ингибиторы синтеза транстиретиона (патисирэн, инклизиран — препараты на основе РНК-интерференции), а также лекарства, ускоряющие клиренс амилоидных отложений (доксапрам, анионные вещества). Крайне важна своевременная диагностика АТТР-амилоидоза — только раннее начало специфической терапии позволяет улучшить прогноз и стабилизировать функцию миокарда [83, 84].

Прогноз при амилоидозе сердца определяется своевременностью выявления и началом этиотропной терапии. Несмотря на прогресс в терапии, общая выживаемость при выраженном амилоидозе сердца остается низкой, особенно при поздней диагностике или невозможности проведения специфического лечения. Раннее выявление, скрининг среди пациентов с неясной диастолической дисфункцией, рефрактерной ХСН и аритмиями, а также мультидисциплинарный подход с участием кардиолога, гематолога и генетика имеют решающее значение для оптимизации результатов лечения [84, 85].

Заключение

Хроническая сердечная недостаточность остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, несмотря на значительный прогресс в диагностике и терапии за последние десятилетия. Внедрение новых классов препаратов, таких как ингибиторы SGLT2 и сакубитрил/валсартан, а также совершенствование аппаратных методов лечения позволили существенно снизить смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ХСН. Тем не менее бремя заболевания остается высоким, особенно в связи с увеличением числа пациентов пожилого возраста и ростом распространенности коморбидных состояний. Современные клинические рекомендации подчеркивают необходимость

ранней диагностики, агрессивной многофакторной терапии и персонализированного подхода к ведению пациентов. Особое значение приобретают инновационные технологии — дистанционный мониторинг, использование биосенсоров, внедрение искусственного интеллекта и мультидисциплинарные программы реабилитации. Несмотря на достигнутые успехи, остаются нерешенные вопросы, связанные с оптимизацией терапии у пациентов с сохраненной фракцией выброса, повышением приверженности лечению и доступностью инновационных методов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на улучшение стратификации риска, разработку новых терапевтических мишеней и интеграцию цифровых технологий в повседневную клиническую практику.

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Russian Society of Cardiology. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 5471 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
2. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023: что нового? *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; (3): 5–9, doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kukharchuk V.V. Clinical guidelines for lipid metabolism disorders 2023: What's new? *Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2023; (3): 5–9 (In Russ.)]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001
3. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Лечащий врач*, 2018; 7: 11–14. [Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Vorobyev A.S. Chronic heart failure: current problems and ways to solve them. *Therapist*, 2018; 7: 11–14 (In Russ.)].
4. GBD 2020 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2020: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*, 2020; 396 (10258): 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats J.A.C.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.D.,

- Elkind M.S.V., Evenson K.R., Ferguson J.F., Gupta D.K., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Lee C.D., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Lutsey P.L., Ma J., Mackey J., Martin S.S., Matchar D.B., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Roth G.A., Samad Z., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Stokes A., VanWagner L.B., Wang N.Y., Tsao C.W. Heart disease and stroke statistics-2021 update. *Circulation*, 2021; 143 (8): e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
7. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности (ХСН), 2024. М., 2024. [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines for chronic heart failure (CHF), 2023–2024. Moscow, 2024. (In Russ.)].
 8. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Чазова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Cardiology. National guidance. Ed. by E.I. Chazov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)].
 9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
 10. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nnacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2022; 79 (17): e263–e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
 11. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371: 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
 12. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P., Choi D.J., Chopra V., Chuquiure-Valenzuela E., Giannetti N., Gomez-Mesa J.E., Janssens S., Januzzi J.L., Gonzalez-Juanatey J.R., Merkely B., Nicholls S.J., Perrone S.V., Piña I.L., Ponikowski P., Senni M., Sim D., Spinar J., Squire I., Taddei S., Tsutsui H., Verma S., Vinereanu D., Zhang J., Carson P., Lam C.S.P., Marx N., Zeller C., Sattar N., Jamal W., Schnaidt S., Schnee J.M., Brueckmann M., Pocock S.J., Zannad F., Packer M. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
 13. Papait R., Serio S., Condorelli G. Molecular and epigenetic mechanisms of heart failure: role of inflammation and oxidative stress. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020; 17 (10): 631–649. doi: 10.1038/s41569-020-0384-0
 14. Bers D.M. Cardiac excitation–contraction coupling. *Circ Res.*, 2021; 126 (6): 791–804. doi: 10.1161/CIR-CRESAHA.121.318158
 15. Louch W.E., Sejersted O.M., Swift F. T-tubule remodelling in human heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (5): 567–578. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.050
 16. Braunwald E. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2016; 13 (4): 233–245. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25
 17. Shoosharian A.K., O’Gallagher K., Shah A.M., Zhang M. SERCA2a dysfunction in the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: a direct role is yet to be established. *Heart. Fail. Rev.*, 2025; 30 (3): 545–564. doi: 10.1007/s10741-025-10487-1
 18. Kowalski F., Adamowicz J., Jozwicki J., Grzanka D., Drewa T. The role of early diagnosis of emphysematous cystitis: A case report and literature review. *Urology Case Reports.*, 2021; 36: 101581. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101581
 19. Neurohumoral activation in heart failure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (3): 1234. doi: 10.3390/ijms24031234
 20. Floras J.S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54 (5): 375–385. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.050
 21. Hartupee J., Mann D. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2017; 14: 30–38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163
 22. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2004; 57 (1): 1–11. doi: 10.1016/S0300-8932(04)70841-4
 23. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T., Latini R., Masson S., Maggioni A.P., Glazer R.D., Tognoni G., Cohn J.N., Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, 2003; 107 (9): 1278–1283. doi: 10.1161/01.cir.0000054164.99881.00
 24. Manolis A.A., Manolis T.A., Manolis A.S. Neurohumoral activation in heart failure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (20): 15472. doi: 10.3390/ijms242015472
 25. Ding J., Yu M., Jiang J., Luo Y., Zhang Q., Wang S., Yang F., Wang A., Wang L., Zhuang M., Wu S., Zhang Q., Xia Y., Lu D. Angiotensin II decreases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation via AT₁R Nox/ROS/PP2A pathway. *Front. Physiol.*, 2020; 1: 566410. doi: 10.3389/fphys.2020.566410
 26. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021; 20: 170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w
 27. Yamaguchi H., Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S. Renin cells, from vascular development to blood pressure sensing. *Hypertension*, 2023; 80 (8): 1580–1589. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20577
 28. Beall R.F., Leung A.A., Quinn A.E., Salmon C., Scory T.D., Bresee L.C., Ronksley P.E. Laboratory

- testing and antihypertensive medication adherence following initial treatment of incident, uncomplicated hypertension: A real-world data analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2022; 24 (10): 1316–1326. doi: 10.1111/jch.14567
29. Рыжова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность при разных клинических состояниях. *Эффективная фармакотерапия*, 2023;19(40):19–21. [Ryzhova T.V. Chronic heart failure in various clinical conditions. *Effective Pharmacotherapy*, 2023; 19 (40): 19–21 (In Russ.)].
 30. Mehta J.K., Kaur G., Buttar H.S., Bagabir H.A., Bagabir R.A., Bagabir S.A., Haque S., Tuli H.S., Telesy I.G. Role of the renin–angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Front. Physiol.*, 2023; 14: 1034170. doi: 10.3389/fphys.2023.1034170
 31. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Pathophysiological and therapeutic implications. *J. Cardiol.*, 2021; 78 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.jicc.2021.03.011
 32. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2011; 205: 341–366. doi: 10.1007/978-3-642-17514-6_16
 33. Volpe M., Rubattu S., Burnett J.C.Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur. Heart J.*, 2014;35(7):419–425. — doi: 10.1093/eurheartj/eh466
 34. Shi Y., Zhang H., Huang S., Yin L., Wang F., Luo P., Huang H. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 2022; 7 (1): 200. doi: 10.1038/s41392-022-01055-2
 35. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Ингибирование Na⁺/H⁺ обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии*, 2003; 3: 16–34. [Zverev Y.F., Bryukhanov V.M. Inhibition of Na⁺/H⁺ exchange as a novel approach to myocardial protection from ischemic and reperfusion injury. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2003; 3: 16–34. (In Russ.)].
 36. Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021; 18 (9): 601–633. doi: 10.1038/s41569-021-00537-8
 37. Kumarswamy R., Thum T. Non-coding RNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ. Res.*, 2013; 113 (6): 676–689. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.113.300226
 38. The Digitalis Investigation Group (DIG) Investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336 (8): 525–533.
 39. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316 (23): 1429–1435.
 40. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341 (10): 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
 41. McMurray J.J., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Anand I.S., Bělohávek J., Böhm M., Chiang C.E., Chopra V.K., de Boer R.A., Desai A.S., Diez M., Drozd J., Dukát A., Ge J., Howlett J.G., Katova T., Kitakaze M., Ljungman C.E.A., Merkely B., Nicolau J.C., O’Meara E., Petrie M.C., Vinh P.N., Schou M., Tereshchenko S., Verma S., Held C., DeMets D.L., Docherty K.F., Jhund P.S., Bengtsson O., Sjöstrand M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381 (21): 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
 42. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi J., Verma S., Tsutsui H., Brueckmann M., Jamal W., Kimura K., Schnee J., Zeller C., Cotton D., Bocchi E., Böhm M., Choi D.J., Chopra V., Chuquiure E., Giannetti N., Janssens S., Zhang J., Gonzalez Juanatey J.R., Kaul S., Brunner-La Rocca H.P., Merkely B., Nicholls S.J., Perrone S., Pina I., Ponikowski P., Sattar N., Senni M., Seronde M.F., Spinar J., Squire I., Taddei S., Wanner C., Zannad F. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 (15): 1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
 43. Solomon S.D., McMurray J.J., Anand I.S., Ge J., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Martinez F., Packer M., Pfeffer M.A., Pieske B., Redfield M.M., Rouleau J.L., van Veldhuisen D.J., Zannad F., Zile M.R., Desai A.S., Claggett B., Jhund P.S., Boysov S.A., Comin-Colet J., Cleland J., Dungen H.D., Goncalvesova E., Katova T., Kerr Saraiva J.F., Leonek M., Merkely B., Senni M., Shah S.J., Zhou J., Rizkala A.R., Gong J., Shi V.C., Lefkowitz M.P. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381 (17): 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
 44. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M., McMurray J.J.V., Metra M., Solomon S.D., Adams K.F., Anand I., Arias-Mendoza A., Biering-Sørensen T., Böhm M., Bonderman D., Cleland J.G.F., Corballe R., Crespo-Leiro M.G., Dahlström U., Echeverria L.E., Fang J.C., Filippatos G., Fonseca C., Goncalvesova E., Goudev A.R., Howlett J.G., Lanfear D.E., Li J., Lund M., Macdonald P., Mareev V., Momomura S.I., O’Meara E., Parkhomenko A., Ponikowski P., Ramires F.J.A., Serpytis P., Sliwa K., Spinar J., Suter T.M., Tomcsanyi J., Vandekerckhove H., Vinereanu D., Voors A.A., Yilmaz M.B., Zannad F., Sharpsten L., Legg J.C., Varin C., Honarpour N., Abbasi S.A., Malik F.I., Kurtz C.E. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 384 (2): 105–116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797
 45. Wintrich J., Kindermann I., Ukena C., Selezan S., Werner C., Maack C., Laufs U., Tschöpe C., Anker S.D., Lam C.S.P., Voors A.A., Böhm M. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clin. Res. Cardiol.*, 2020; 109 (9): 1079–1098. doi: 10.1007/s00392-020-01633-w

46. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., de Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, 2022; 43 (40): 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
47. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., de Marco T., Carson P., DiCarlo L., DeMets D., White B.G., DeVries D.W., Feldman A.M. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350 (21): 2140–2150. doi: 10.1056/NEJMoa032423
48. Goldenberg I., Kutyifa V., Klein H.U., Cannom D.S., Brown M.W., Dan A., Daubert J.P., Estes N.A. 3rd, Foster E., Greenberg H., Kautzner J., Klempfner R., Kuniss M., Merkely B., Pfeffer M.A., Quesada A., Viskin S., McNitt S., Polonsky B., Ghanem A., Moss A.J. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370 (18): 1694–1701. doi: 10.1056/NEJMoa1401426
49. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P., Estes N.A. 3rd, Foster E., Greenberg H., Higgins S.L., Pfeffer M.A., Solomon S.D., Wilber D., Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361 (14): 1329–1338. doi: 10.1056/NEJMoa0906431
50. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon R., Connolly S., Hohnloser S.H., Nichol G., Birnie D.H., Sapp J.L., Yee R., Healey J.S., Rouleau J.L. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 363 (25): 2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1009540
51. St John Sutton M., Cerkenvenik J., Borlaug B.A., Daubert C., Gold M.R., Ghio S., Chirinos J.A., Linde C., Ky B. Effects of cardiac resynchronization therapy on cardiac remodeling and contractile function: results from Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE). *J. Am. Heart Assoc.*, 2015; 4 (9): e002054. doi: 10.1161/JAHA.115.002054
52. Wells G., Parkash R., Healey J.S., Talajic M., Arnold J.M., Sullivan S., Peterson J., Yetisir E., Thoret-Patrick P., Luce M., Tang A.S. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 2011; 183 (4): 421–429. doi: 10.1503/cmaj.101685
53. RECOVER Study Investigators. Cardiac resynchronization therapy in elderly heart failure patients: Results from the RECOVER study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2023; 81 (9): 870–881.
54. Nazar W., Szymanowicz S., Nazar K., Kaufmann D., Wabich E., Braun-Dullaes R., Daniłowicz-Szymanowicz L. Artificial intelligence models in prediction of response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review. *Heart Failure Reviews*, 2024; 29 (1), 133–150. doi: 10.1007/s10741-023-10357-8
55. Nagai T., Suzuki J., Komuro I. Biomarkers and genetic predictors of CRT response. *Eur. J. Heart. Fail.*, 2023; 25 (2): 317–325.
56. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352 (15): 1539–1549. doi: 10.1056/NEJMoa050496
57. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Куулар А.А., Галенко В.Л., Иванов С.Г., Дупляков Д.В., Шляхто Е.В. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*, 2018; 58 (10S): 9–19. doi: 10.18087/cardio.2483 [Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Kuular A.A., Galenko V.L., Ivanov S.G., Dupliakov D.V., Shlyakhto E.V. Results of three years of the Russian Hospital Heart Failure Registry (RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Cardiology*, 2018; 58 (10S): 9–19 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2483
58. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Brown M.W., Andrews M.L. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346 (12): 877–883. doi: 10.1056/NEJMoa013474
59. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., McNulty S.E., Clapp-Channing N., Davidson-Ray L.D., Fraulo E.S., Fishbein D.P., Luceri R.M., Ip J.H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352 (3): 225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399
60. Al-Khatib S.M., Fonarow G.C., Joglar J.A., Inoue L.Y.T., Mark D.B., Lee K.L., Kadish A., Bardy G., Sanders, G.D. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *JAMA Cardiol.*, 2017; 2 (6): 685–688. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0630
61. Bennett M.T., Brown M.L., Koehler J., Lexcen D.R., Cheng A., Cheung J.W. Trends in implantable cardioverter-defibrillator programming practices and its impact on therapies: Insights from a North American Remote Monitoring Registry 2007–2018. *Heart Rhythm*, 2022; 19 (2): 219–225. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.10.010
62. Xanthopoulos A., Skoularigis J., Triposkiadis F. The neurohormonal overactivity syndrome in heart failure. *Life*, 2023; 13 (1): 250. doi: 10.3390/life13010250
63. Mehra M.R., Uriel N., Naka Y., Cleveland J.C. Jr, Yuzefpolskaya M., Salerno C.T., Walsh M.N., Milano C.A., Patel C.B., Hutchins S.W., Ransom J., Ewald G.A., Itoh A., Raval N.Y., Silvestry S.C., Cogswell R., John R., Bhimaraj A., Bruckner B.A.,

- Lowes B.D., MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device – final report. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 380 (17): 1618–1627. doi: 10.1056/NEJMoA1900486
64. Sidhu K., Lam P.H., Mehra M.R. Evolving trends in mechanical circulatory support: Clinical development of a fully magnetically levitated durable ventricular assist device. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2020; 30 (4): 223–229. doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.013
 65. Shekar K., Gregory S.D., Fraser J.F. Mechanical circulatory support in the new era: an overview. *Critical Care (London)*, 2016; 20: 66. doi: 10.1186/s13054-016-1235-3
 66. Boulet J., Wanderley M.R.B. Jr., Mehra M.R. Contemporary left ventricular assist device therapy as a bridge or alternative to transplantation. *Transplantation*, 2024; 108 (6): 1333–1341. doi: 10.1097/TP.0000000000004834
 67. Ouyang D., He B., Ghorbani A., Yuan N., Ebinger J., Langlotz C.P., Heidenreich P.A., Harrington R.A., Liang D.H., Ashley E.A., Zou J.Y. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature*, 2020; 580 (7802): 252–256. doi: 10.1038/s41586-020-2145-8
 68. Desai A.S., Bhimaraj A., Bharmi R., Jermyn R., Bhatt K., Shavelle D., Redfield M.M., Hull R., Pelzel J., Davis K., Dalal N., Adamson P.B., Heywood J.T. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in “Real-World” clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 69 (19): 2357–2365. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.009
 69. Lindenfeld J., Zile M.R., Desai A.S., Bhatt K., Ducharme A., Horstmanshof D., Krim S.R., Maisel A., Mehra M.R., Paul S., Sears S.F., Sauer A.J., Smart F., Zughbaib M., Castaneda P., Kelly J., Johnson N., Sood P., Ginn G., Henderson J., Adamson P.B., Costanzo M.R. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2021; 398 (10304): 991–1001. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01754-2
 70. Zhang J., Gajjala S., Agrawal P., Tison G.H., Hallock L.A., Beussink-Nelson L., Lassen M.H., Fan E., Aras M.A., Jordan C., Fleischmann K.E., Melisko M., Qasim A., Shah S.J., Bajcsy R., Deo R.C. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice. *Circulation*, 2018; 138 (16): 1623–1635. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338
 71. Kwon J.M., Kim K.H., Jeon K.H., Lee S.Y., Park J., Oh B.H. Artificial intelligence algorithm for predicting cardiac arrest using electrocardiography. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2020; 28 (1): 98. doi: 10.1186/s13049-020-00791-0
 72. Shameer K., Johnson K.W., Glicksberg B.S., Dudley J.T., Sengupta P.P. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart*, 2018; 104 (14): 1156–1164. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311198
 73. Tran J.S., Wolfson A.M., O’Brien D., Yousefian O., Shavelle D.M. A systems-based analysis of the CardioMEMS HF Sensor for chronic heart failure management. *Cardiol. Res. Pract.*, 2019; 2019: 7979830. doi: 10.1155/2019/7979830
 74. Shah S.J., Katz D.H., Selvaraj S., Burke M.A., Yancy C.W., Gheorghide M., Bonow R.O., Huang C.C., Deo R.C. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015; 131 (3): 269–279. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
 75. Будневский А.В., Симион А.Ю., Шаповалова М.М. Патофизиология анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях. Наука молодых (*Eruditio juvenium*), 2021; 9 (2): 301–312. doi: 10.23888/HMJ202192301-312 [Budnevsky A.V., Simion A.Yu., Shapovalova M.M. Pathophysiology of anemic syndrome in cardiovascular diseases. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*, 2021; 9 (2): 301–312. (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ202192301-312
 76. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н., Бакка Т.Е. Показатели провоспалительных цитокинов и гепсидина при анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*, 2021; 7 (2): 56–65. doi: 10.18565/therapy.2021.2.56-65 [Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Borovkov N.N., Bakka T.E. Levels of pro-inflammatory cytokines and hepcidin in anemia in patients with chronic heart failure. *Therapy*, 2021; 7 (2): 56–65 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.2.56-65
 77. Сидорук С.П., Петрова Е.Б., Митьковская Н.П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017; 1 (1): 38–45. [Sidoruk S.P., Petrova E.B., Mitkovskaya N.P. Anemia in cardiovascular diseases. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2017; 1 (1): 38–45 (In Russ.)].
 78. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстриетиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*, 2019; 9 (4): 12–25. doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25 [Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Neuromuscular Diseases*, 2019; 9 (4): 12–25 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
 79. Шулпекова Ю.О., Баранов С.А., Нечаев В.М., Супряга И.В., Якушина И.И., Гараева А.С. Амилоидная кардиопатия: клиническое значение и диагностика. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2022; 17 (1): 78–80. doi: 10.14300/mnnc.2022.17022 [Shulpekova Yu.O., Baranov S.A., Nechaev V.M., Supryaga I.V., Yakushina I.I., Garaeva A.S. Amyloid cardiopathy: clinical significance and diagnostics. *Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2022; 17 (1): 78–80 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17022
 80. Shin J., Johnson J.A. Beta-blocker pharmacogenetics in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 2010; 15 (3): 187–196. doi: 10.1007/s10741-008-9094-x
 81. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumhach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., 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. *Eur. J. Heart Fail.*, 2022; 24 (1): 4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333

82. van Veldhuisen D.J., Anker S.D., Ponikowski P., Macdougall I.C. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011; 8 (9): 485–493. doi: 10.1038/nrcardio.2011.77
83. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (16): 1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072
84. Kittleson M.M., Maurer M.S., Ambardekar A.V., Bullock-Palmer R.P., Chang P.P., Eisen H.J., Nair A.P., Nativi-Nicolau J., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020; 142 (1): e7–e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792
85. Fontana M., Pica S., Reant P., Abdel-Gadir A., Treibel T.A., Banypersad S.M., Maestrini V., Barcella W., Rosmini S., Bulluck H., Sayed R.H., Patel K., Mamhood S., Bucciarelli-Ducci C., Whelan C.J., Herrey A.S., Lachmann H.J., Wechalekar A.D., Manisty C.H., Schelbert E.B., Kellman P., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Moon J.C. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2015; 132 (16): 1570–1579. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567

Сведения об авторах:

Антон Олегович Юрковский, аспирант 1-го года обучения, ординатор 1-го года (кардиология), Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4336-159X, e-mail: antonyrk@mail.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Сергей Николаевич Артеменко, д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научно-клинической работе, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8586-8938

Information about the authors:

Anton O. Yurkovskiy, postgraduate student, cardiology resident, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4336-159X, e-mail: antonyrk@mail.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of the clinical and experimental cardiology group, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Sergey N. Artemenko, doctor of medical sciences, professor of RAS, deputy director for clinical research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8586-8938

Статья поступила 30.05.2025

После доработки 27.08.2025

Принята к печати 12.09.2025

Received 30.05.2025

Revision received 27.08.2025

Accepted 12.09.2025

