

**Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Друк И.В., Бондаренко И.З., Арабидзе Г.Г.**

**Материалы**  
**симпозиума «Многогранность взаимосвязей сердечно-**  
**сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена»**  
**в рамках Российского национального конгресса кардиологов**  
**2024 года**

**Москва 2024**

Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Друк И.В., Бондаренко И.З., Арабидзе Г.Г.  
Многогранность взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена. М.: Кардиопрогресс, 2024. 50 с.

На симпозиуме «Многогранность взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2024 года были представлены доклады по различным аспектам управления сердечно-сосудистым риском при различных нарушениях углеводного обмена. Эксперты рабочей группы «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания» Российского кардиологического общества представили отечественные и зарубежные данные по проблеме. В настоящем сборнике представлены основные положения 4 докладов, посвященных обновленным европейским рекомендациям, предиабету, антиагрегантной терапии и лечению гипертриглицеридемии при сахарном диабете 2 типа.

Материалы предназначены для кардиологов, эндокринологов, терапевтов, семейных врачей и клиническим ординаторам.

©Коллектив авторов, 2024

## Содержание

Предисловие.....	4
Список сокращений .....	6
Канорский С.Г. (Краснодар), Мамедов М.Н. (Москва). Обновленные европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2023: мнение российских экспертов.....	8
Друк И.В. (Омск). Предиабет в современных клинических рекомендациях.....	15
Бондаренко И.З. (Москва). Антиагреганты и антикоагулянты у пациентов с сахарным диабетом: доказательная база.....	24
Арабидзе Г.Г. (Москва). Вторичная гипертриглицеридемия при сахарном диабете 2 типа.....	30

## Предисловие

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают сахарный диабет (СД) как пандемию, распространившуюся по всему миру. В отдельных странах эта эпидемия охватывает >8% взрослого населения, а через 20 лет ожидается увеличение частоты случаев СД на 30–50%. В ходе проспективных исследований было продемонстрировано, что больные СД имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая: ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, мозговой инсульт, а также заболевания аорты и периферических артерий. Среди прочих осложнений диабета важное значение имеет также развитие хронической болезни почек. Сочетание диабета с вышеуказанными заболеваниями повышает риск как сердечно-сосудистой, так и общей смертности.

Однако СД 2 типа необходимо рассматривать как хроническое заболевание, которое может развиваться на протяжении 10 лет. В клинической практике существует термин континуум СД, который подразумевает последовательность развития метаболических нарушений от факторов риска до предиабета и в дальнейшем формирование СД 2 типа. Проспективные исследования продемонстрировали, что ранние нарушения углеводного обмена являются независимыми ФР развития сердечно-сосудистых событий. Эффективная первичная профилактика может предотвратить или замедлит темпы развития СД и ССЗ. При наличии СД, наряду с контролем гликемических показателей, необходимо проводить эффективную липидснижающую и антиагрегантную терапию.

По мере накопления и публикации результатов крупных клинических исследований эксперты составляют обновленные рекомендации по ведению пациентов с СД и ССЗ. В последних европейских рекомендациях от 2023 года была представлена новая шкала (SCORE2-Diabetes) для пациентов с диабетом без ССЗ или тяжелым поражением органов-мишеней для оценки 10-летнего риска фатальных и несмертельных ССЗ (инфаркт миокарда и мозговой инсульт)). Ряд сахароснижающих препаратов рекомендуется при очень высоком риске ССЗ или при наличии ССЗ у больных диабетом ввиду их способности снижать риск атеросклеротических ССЗ. Многофакторный подход является основой тактики ведения пациентов с диабетом и ССЗ.

На симпозиуме «Многогранность взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2024 года были представлены доклады по различным аспектам управления

сердечно-сосудистым риском при различных нарушениях углеводного обмена. Эксперты рабочей группы «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания» Российского кардиологического общества представили отечественные и зарубежные данные по проблеме. В настоящем сборнике представлены основные положения 4 докладов, посвященных обновленным европейским рекомендациям, предиабету, антиагрегатной терапии и лечению гипертриглицеридемии при СД 2 типа. Материалы предназначены для кардиологов, эндокринологов, терапевтов, семейных врачей и клиническим ординаторам.

*Руководитель рабочей группы  
«Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания»  
Российского кардиологического общества,  
д-р мед наук, профессор, иностранный член АМН РФ  
Мамедов М.Н.*

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
аГПП1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1  
АД – артериальное давление  
АДА – Американская диабетическая ассоциация  
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГТГ – гипертриглицеридемия  
ЕОК – Европейское общество кардиологов  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
ИМ – инфаркт миокарда  
иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа  
ЛПЛ – липопротеинлипаза  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НГН – нарушение гликемии натощак  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
НУО – нарушение углеводного обмена  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОП – острый панкреатит  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе  
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СН – сердечная недостаточность  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТГ индекс – триглицерид-глюкозный индекс  
ТНЛ – триглицериднасыщенные липопротеины

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

НbA1c – гликированный гемоглобин

## Обновленные европейские рекомендации 2023 г. по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете

### Информация об авторах

**Канорский Сергей Григорьевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Мамедов Мехман Ниязиевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.  
ORCID: 0000-0001-7131-8049

В 2023 году Европейское общество кардиологов (ЕОК) представило обновленные рекомендации по управлению сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у больных сахарным диабетом (СД). В разработке этого документа также принимали участие эксперты 9 профессиональных обществ [1]. Оценка 10-летнего риска фатальных и несмертельных ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт) в этих рекомендациях проводится по новой специальной шкале SCORE2-Diabetes для пациентов с СД без атеросклеротических ССЗ (АССЗ) или тяжелых поражений органов-мишеней, к которым относятся:

- расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, независимо от альбуминурии;
- рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и микроальбуминурия (соотношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г; стадия А2);
- протеинурия (соотношение альбумин/креатинин  $>300$  мг/г; стадия А3);
- наличие микрососудистых заболеваний, как минимум, трех разных локализаций (например, микроальбуминурия (стадия А2) плюс ретинопатия, плюс нейропатия) [25, 26].

При наличии АССЗ и/или тяжелых поражений органов-мишеней диабета 10-летний риск может быть только очень высоким.

Шкала SCORE2-Diabetes служит ориентиром для принятия клинических решений по ведению больных СД 2 типа с 4 градациями риска: низкий ( $<5\%$ ), умеренный (5- $<10\%$ ),



высокий (10- $<$ 20%) или очень высокий риск ( $\geq$ 20%). SCORE2-Diabetes объединяет информацию об обычных факторах риска (ФР) ССЗ – возраст, курение, систолическое артериальное давление (САД), уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) со специфичными для СД 2 типа показателями (возраст на момент постановки диагноза СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и pСКФ). Модель риска привычно калибруется по четырем кластерам стран с низким, средним, высоким и очень высоким риском ССЗ.

Категории сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа представлены на рисунке 1.

<b>Очень высокий сердечно-сосудистый риск</b>	Пациенты с СД2 с: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинически установленное АСССЗ или</li> <li>• Тяжелое поражение органов-мишеней или</li> <li>• 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний <math>\geq</math>20% по шкале SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Высокий сердечно-сосудистый риск</b>	Пациенты с СД2, не соответствующие критериям очень высокого риска, и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний от 10 до <math>&lt;</math>20% по шкале SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Умеренный сердечно-сосудистый риск</b>	Пациенты с СД2, не соответствующие критериям очень высокого риска, и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний от 5 до <math>&lt;</math>10% по шкале SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Низкий сердечно-сосудистый риск</b>	Пациенты с СД2, не соответствующие критериям очень высокого риска, и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний <math>&lt;</math>5% по шкале SCORE2-Diabetes</li> </ul>

**Рис. 1.** Категории сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа

Уточняется, что предложенные пороговые значения риска не являются окончательными, а скорее предназначены для того, чтобы побудить пациентов к совместному принятию решений в отношении интенсивности лечения (например, назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)), а также о дополнительных вмешательствах.

Рекомендации по модификации образа жизни пациентов с СД 2 типа и избыточным весом или ожирением с их участием в программах, направленных на снижение веса тела, основываются не столько на ожиданиях снижения риска смертности, сколько на дополнительном повышении качества жизни и продолжительности здоровой жизни.

У пациентов с ожирением и СД 2 типа снижение веса является одним из краеугольных камней лечения. Потеря веса  $>$ 5% улучшает гликемический контроль, снижает уровень атерогенных липидов и артериального давления (АД) у взрослых с избыточным весом/ожирением и СД 2 типа. Снижение веса достигается с помощью немедикаментозных воздействий, направленных на улучшение энергетического баланса, и/или фармакологических препаратов. Учитывая дополнительные положительные

эффекты иНГЛТ2 или арГПП-1 на исходы ССЗ при СД 2 типа, эти препараты должны быть предпочтительными сахароснижающими препаратами у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Если вес не контролируется с помощью изменения образа жизни и медикаментозного лечения, у пациентов с СД 2 типа и индексом массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, следует рассмотреть возможность бариатрического хирургического вмешательства для достижения долгосрочной потери веса, снижения уровня глюкозы в крови и увеличения продолжительности жизни (класс IIa B).

Контроль гликемии у пациентов с ССЗ должен характеризоваться индивидуально выбранным ее целевым уровнем, низким риском гипогликемии и низкой вариабельностью гликемии. В этой связи предлагается упрощенный выбор целевого уровня гликированного гемоглобина, основанный на ожидаемой продолжительности жизни (рис. 2).

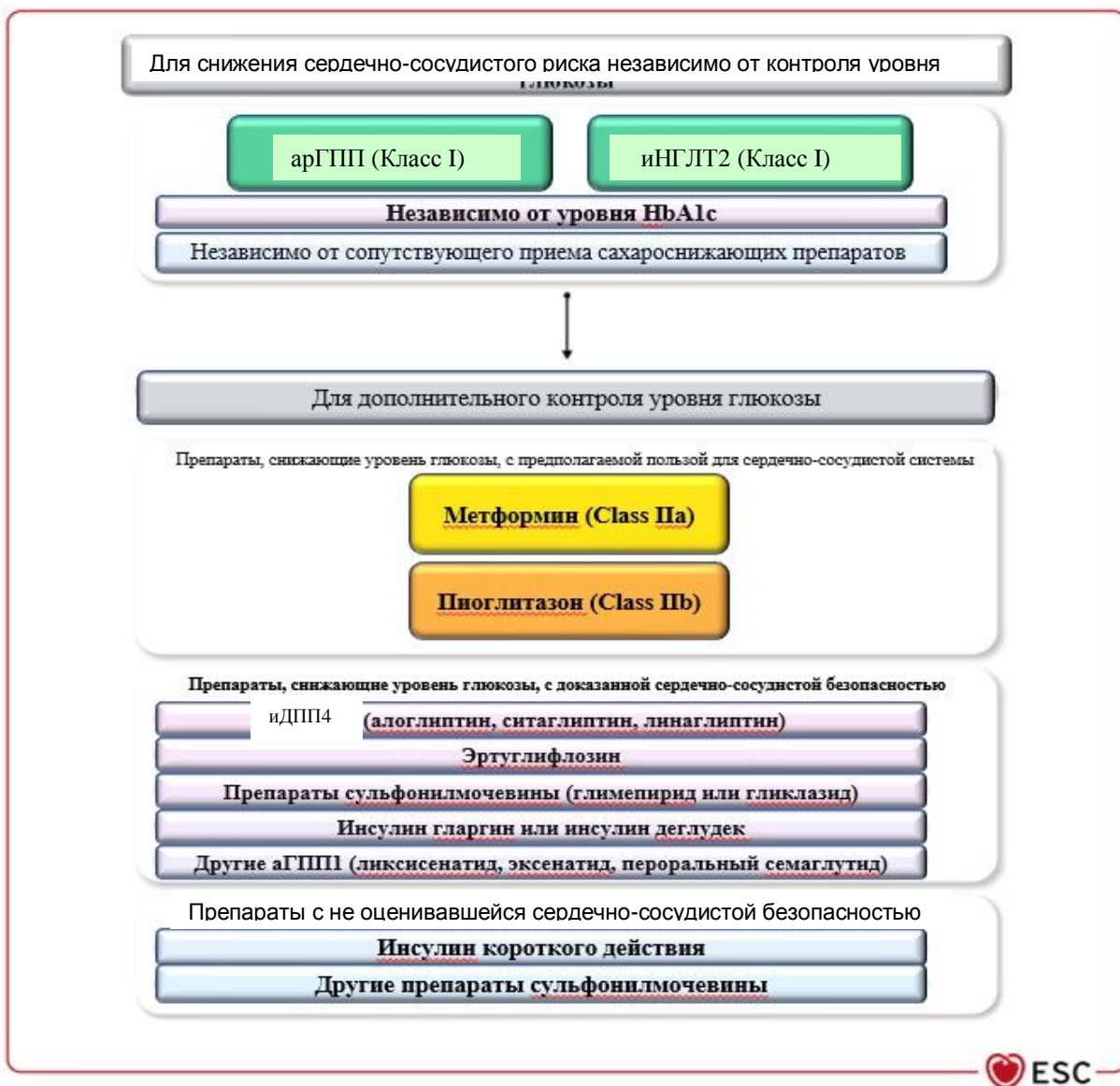


**Рис. 2.** Простое руководство по целевым показателям гликемии у пациентов с СД 2 типа и ССЗ. Корректируйте целевой показатель при наличии симптомов гипергликемии (полиурия и полидипсия). Гипогликемия обычно возникает только у пациентов, использующих препараты сульфонилмочевины и/или инсулин

В течение последних 15 лет в диабетологии установилось требование оценки безопасности сахароснижающих препаратов и их эффективности в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а не только влияния на уровень глюкозы

в крови. В рассматриваемых рекомендациях препараты были разделены на способные улучшать исходы ССЗ и предназначенные только для контроля уровня гликемии.

Приоритетность и этапность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистым риском представлена на рисунке 3.



**Рис. 3.** Сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения сердечно-сосудистого риска. HbA1c – гликированный гемоглобин; иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы

При проведении антигипертензивной терапии у пациентов с СД рекомендовано снижать САД до 130 мм рт.ст. и в диапазон 120-130 мм рт.ст. при переносимости этих показателей АД (класс I A). У пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет рекомендуются значения САД 130-139 мм рт.ст. (класс I A). Снижение САД  $< 130$  мм рт.ст. рекомендуется всем

пациентам не только при высоком сердечно-сосудистом риске, но и может быть рассмотрено для дополнительного снижения риска инсульта (класс IIb B).

Для контроля АД обычно требуется постоянная многокомпонентная медикаментозная терапия с первоначальным выбором комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и блокатора кальциевых каналов или тиазидного/тиазидоподобного диуретика (класс I A). Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с блокатором рецепторов ангиотензина II не рекомендуется [2]. Можно рассмотреть возможность применения бета-блокаторов на любом этапе лечения при наличии прямых показаний (при сердечной недостаточности (СН), стенокардии, после перенесенного ИМ, фибрилляции предсердий (ФП) или у молодых женщин, имеющих или планирующих беременность) [3].

Статины остаются терапией первой линии для снижения уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛППН) у пациентов с СД и дислипидемией из-за их способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и уменьшать смертность от ССЗ. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 рекомендуются пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, с уровнем ХС ЛППН выше целевого, несмотря на лечение максимально переносимой дозой статинов в сочетании с эзетимибом или пациентам с непереносимостью статинов (класс I A). Если схема на основе статинов не переносится ни в какой дозировке (даже после повторной попытки применения), следует рассмотреть возможность добавления ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 к эзетимибу (класс IIa B). Если схема лечения статинами не переносится ни в какой дозировке (даже после повторной попытки применения), следует рассмотреть возможность использования эзетимиба (класс IIa C). Высокие дозы икозапент этила (2 г 2 раза в день) могут рассматриваться в сочетании со статинами у пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) (класс IIb B) [4].

У пациентов с СД без клинических проявлений АССЗ или реваскуляризации в анамнезе можно рассмотреть возможность назначения ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг 1 раз в день) для предотвращения первого тяжелого сердечно-сосудистого события при отсутствии противопоказаний (класс IIb A). Пациентам с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (75-100 мг 1 раз в день) и ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (предпочтительно тикагрелором или прасугрелом) в течение 12 месяцев (класс I A). У пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами, например, из-за ФП, перенесших ЧКВ по поводу ОКС, следует рассмотреть продление тройной терапии с использованием низких доз

ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и перорального антикоагулянта на срок до 1 месяца (класс Па С) и даже 3 месяцев (класс Пв С), если риск тромбоза превышает риск кровотечения.

Реваскуляризация миокарда при хронических коронарных синдромах рекомендуется при сохранении стенокардии, несмотря на лечение антиангинальными препаратами, или у пациентов с документально подтвержденной большой областью ишемии (>10% левого желудочка) (класс I А). Полная реваскуляризация рекомендуется пациентам с многососудистым поражением коронарного русла и ИМ с подъемами сегмента ST без кардиогенного шока (класс I А), ОКС без подъемов сегмента ST без кардиогенного шока (класс Па С), не рекомендуется при кардиогенном шоке (класс III В). У пациентов с ОКС со стойкой гипергликемией следует рассмотреть возможность применения сахароснижающей терапии, избегая эпизодов гипогликемии (класс Па С).

Оппортунистический скрининг ФП (при обращении человека за любой медицинской помощью или советом специалиста) путем измерения пульса или электрокардиографии рекомендуется пациентам с СД в возрасте >65 лет (класс I В), <65 лет (особенно при наличии других ФР), поскольку у пациентов с СД наблюдается более высокая частота ФП в более молодом возрасте (класс I С). Следует рассмотреть возможность систематической регистрации электрокардиограммы для выявления ФП у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет или у пациентов с высоким риском инсульта (класс Па В).

Согласно новым рекомендациям, иНГЛТ2 (дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) с рСКФ  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для снижения риска ССЗ и почечной недостаточности (класс I А). Нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон рекомендуется в дополнение к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента или блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с СД 2 типа и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин/креатинин в моче  $\geq 30$  мг/ммоль ( $\geq 300$  мг/г) или рСКФ 25-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумин/креатинин в моче  $\geq 3$  мг/ммоль ( $\geq 30$  мг/г) для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и почечной недостаточности (класс I А). Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг 1 раз в день) рекомендуются пациентам с ХБП и АССЗ (класс I А) [1].

Для достижения высокой приверженности к лечению, достижения целевых уровней показателей лечения диалог с пациентом имеет решающее значение и должен включать персонализированный подход с целью соблюдения принципов оптимизации образа жизни и режима лекарственной терапии. Приверженность к лечению зависит от множества факторов, включая индивидуальные особенности личности, когнитивный, эмоциональный

и образовательный статус, социально-экономические факторы, которые должен учитывать врач [4].

#### Список литературы

1. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart. 2023. 44 (39): 4043–4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
2. McManus R.J., Mant J., Franssen M. et al. Efficacy of selfmonitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:949–959. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30309-X
3. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020;75:1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
4. Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Мкртумян А.М. и др. Обновленные европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2023: мнение российских экспертов. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40 S1): 3-51. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-40S1-3-51

## Предиабет в современных клинических рекомендациях

### Информация об авторе

**Друк Инна Викторовна**, д-р мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Концепция предиабета возникла в конце 1970-х годов в результате улучшения представлений о естественной истории возникновения диабета. Этот термин использовался для обозначения самой ранней стадии нарушений углеводного обмена (НУО), характеризующейся уровнями глюкозы в плазме, которые были промежуточными между нормальной толерантностью к глюкозе и СД. В 1979 году National Diabetes Data Group использовала термин «предиабет» для обозначения нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), определяемой с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе через 2 часа после нагрузки глюкозой. Определение НТГ было принято Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Впоследствии ВОЗ в 1998 году ввела дополнительную категорию нарушенной гликемии натощак (НГН), которая была основана на значениях уровня глюкозы в плазме крови натощак. В 2011 году ВОЗ одобрила использование для диагностики НУО гемоглобина А1С (гликированный гемоглобин, HbA1C). Таким образом, в настоящее время предиабет выявляется путем лабораторного измерения уровня глюкозы в крови натощак, HbA1C или уровня глюкозы в крови после 2-часовой нагрузки глюкозой (пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ)) [1].

К предиабету относятся НГН, НТГ, имеющие различия в патогенезе и оказывающие различное влияние на прогноз пациентов [2]. По-прежнему, предиабет характеризуется промежуточной стадией дисгликемии на пути от нормогликемии к СД. По крайней мере, у части пациентов предиабет в той или иной форме, действительно, является начальной стадией НУО, прогрессирующих до развития СД 2 типа. По данным популяционного Роттердамского исследования доля таких пациентов в возрасте 45 лет может составлять 75 % [3].

Международная диабетическая федерация оценила глобальную распространенность НТГ в 7,5%, что свидетельствует о том, что примерно 374 млн взрослых в возрасте 18–99 лет имеют один из клинических вариантов предиабета [4]. Распространенность предиабета в России точно не установлена. В исследовании NATION в общей популяции в возрасте 20–79 лет у 5,4% (1449/26 620; 95% ДИ 5,1–5,7%) участников был

диагностирован СД 2 типа, а у 19,3% участников был выявлен предиабет на основании определения уровня HbA1c в диапазоне 5,7–6,4%, что соответствует критериям предиабета, рекомендуемым Американской диабетической ассоциации (АДА) [5]. По данным исследования, проведенного Общероссийской общественной организацией «РОПНИЗ» (2022 г.), поставившим целью изучение распространенности предиабета и реальной клинической практики назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом (n=1024; возраст от 40 до 65 лет; шесть медицинских организаций «РЖД-Медицина») распространенность предиабета (определен на основании определения глюкозы плазмы натощак и HbA1c в соответствии с критериями ВОЗ и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) составила 7,4% [6]. При этом Российское многоцентровое скрининговое исследование (2016) показало, что распространенность предиабета в группе пациентов с ССЗ может достигать 14,6–36,4%, что соотносится с результатами зарубежных исследований [7-9].

Несмотря на то, что истинная распространенность предиабета неизвестна, текущие данные, основанные на применении всех существующих критериев диагностики, свидетельствуют об увеличении распространенности предиабета во всем мире. Таким образом, можно предполагать перспективы нарастающего бремени предиабета. Это определяет необходимость скорейшего создания глобального консенсусного заключения по предиабету, соответствующего современному уровню знаний с возможностью дальнейших уточнений и поправок по мере накопления новых данных [1].

Анализ распространенности предиабета находится в прямой зависимости от метода диагностики и диагностических критериев. Единого подхода к этим основополагающим аспектам предиабета, как клинического феномена, на сегодняшний день в мире нет. Предиабет можно диагностировать на основании следующих трех параметров: уровень глюкозы крови натощак, HbA1c, уровень глюкозы крови через 2 часа после нагрузки глюкозой (ПТТГ). Указанные параметры не равнозначны, не взаимозаменяемы и каждый в отдельности имеют ограниченные показатели чувствительности и специфичности [1], в связи с чем ведется активный поиск новых более совершенных методов диагностики НУО. В качестве альтернативных методов диагностики рассматриваются следующие [10]:

1. Глюкоза крови через 1 час при ПТТГ.
2. Непрерывный мониторинг глюкозы (феномен «утренней зари», вариабельность гликемии).
3. Оценка генетического риска (генетические маркеры).
4. Метаболомика (аминокислоты, метаболиты липидов, углеводов).



5. Вспомогательные параметры (фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглюцитол).

Наилучший вариант диагностической процедуры для предиабета не определен. Единые диагностические критерии отсутствуют, а основные разногласия экспертных сообществ касаются отрезных точек для гликемии натощак и для HbA1c [1].

В клинической практике регистрируются случаи изолированной НГН, изолированной НТГ и их сочетания. Предложенные различные диагностические критерии, такие как уровень HbA1c, НГН, НТГ, не позволяют идентифицировать всех субъектов высокого риска [11]. В настоящее время нет единого подхода к диагностике предиабета: сосуществуют критерии АДА и ВОЗ (поддерживаются РАЭ), которые идентифицируют различные группы населения с риском прогрессирования до диабета (табл. 1). Следует обратить внимание, что согласно актуальным рекомендациям ВОЗ и РАЭ, предиабету соответствует диапазон гликемии натощак 6,1-6,9 ммоль/л [1].

Таблица 1

Диагностические критерии предиабета [10, 12]

Определение	Критерии	Диапазон предиабета
АДА	НГН	5,6–6,9 ммоль/л
	НТГ	7,8–11,0 ммоль/л
	HbA1c	5,7–6,4%
ВОЗ, РАЭ	НГН	6,1–6,9 ммоль/л
	НТГ	7,8–11,0 ммоль/л
Международный комитет экспертов	HbA1c	6-6,4%

Если рассматривать предиабет с точки зрения континуума НУО, то следует отметить, что не все случаи предиабета при естественном течении прогрессируют в диабет. В зависимости от используемых критериев от 10% до 50% пациентов с предиабетом перейдут в категорию диабета в ближайшие 5-10 лет. Но, по крайней мере, не меньшая доля пациентов с предиабетом вернется к нормогликемии. ФР развития предиабета у людей с исходной нормогликемией точно не установлены [1]. Тем не менее, значимость предиабета отнюдь не ограничивается риском прогрессирования до развития СД. Учитывая вышесказанное, вполне возможно, что на первый план с точки зрения

клинической значимости для когорты пациенты с предиабетом должны выйти другие риски. Так, по данным крупнейшего метаанализа, опубликованного в 2020 году и включавшего 129 исследований и более 10 млн участников, предиабет был связан с повышенным риском ССЗ и общей смертности, предиабет, выявленный на основании разных диагностических подходов у пациентов с ССЗ, влиял на прогноз пациентов сходным образом [13]. Эти выводы абсолютно не противоречат ранее опубликованным данным систематического обзора и метаанализа (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка риска ССЗ при различных критериях диагностики предиабета [14]**

	<b>НГН, критерии АДА</b>	<b>НГН, критерии ВОЗ</b>	<b>НТГ</b>	<b>НbA1c, Критерии АДА</b>
<b>Все ССЗ</b>	1.13 (1.05–1.21)	1.26 (1.12–1.41)	1.30 (1.19–1.42)	1.21 (1.01–1.44)
<b>ИБС</b>	1.10 (1.04–1.16)	1.18 (1.08–1.28)	1.20 (1.00–1.44)	1.15 (1.01–1.33)
<b>Инсульт</b>	1.06 (1.01–1.11)	1.17 (1.09–1.25)	1.20 (1.00–1.45)	1.05 (0.81–1.35)
<b>Общая смертность</b>	1.13 (1.02–1.25)	1.13 (1.05–1.21)	1.32 (1.23–1.40)	0.97 (0.88–1.07)

На сегодняшний день точно не установлены ФР формирования предиабета, как и ФР прогрессирования, а значит, мы не можем различать сценарии развития событий и, соответственно, но может предложить индивидуальную тактику наблюдения. Таким образом, применение единых лечебно-профилактических подходов для некоторых пациентов может оказаться избыточно жестким вмешательством в образ жизни с излишней лекарственной нагрузкой. Другая крайность – отношение к предиабету как к некоему лабораторному феномену, примеру согласительного выделения некой «промежуточной» категории в континууме НУО. Такой подход скрывает клиническое значение предиабета, как маркера повышенного сердечно-сосудистого риска, ведет к самоуспокоенности пациентов и врачей, и может приводить к потере профилактических преимуществ для другой части пациентов [1].

Вся совокупность имеющихся знаний, а также неизвестных и противоречивых аспектов проблемы предиабета вовлекает в это научное направление исследователей самых разных специальностей. Ряд отечественных и зарубежных экспертных сообществ, в том числе, обновляя профильные клинические рекомендации, уделяют внимание

предиабету. ЕОК совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета в различные годы рассматривали предиабет в рамках рекомендаций по ведению пациентов с СД и ССЗ. Однако в 2023 году в отличие от аналогичных документов предыдущих лет предиабет не вошел в европейские рекомендации по изучению СД и ССЗ [15, 16]. По мнению европейских специалистов, это объясняется отсутствием четких доказательств роли предиабета как независимого ФР ССЗ и других осложнений, другими словами, клиническая значимость предиабета оказалась спорным вопросом [1]. Обращает внимание тот факт, что в обновленных рекомендациях ЕОК справедливо упоминается о существовании двух подходов к оценке отрезной точки для определения повышенного уровня глюкозы в крови натощак: 6,1 ммоль/л – по рекомендациям ВОЗ, 5,6 ммоль/л – по рекомендациям АДА. В сравнении с рекомендациями ЕОК 2019 г. впервые предлагается схема диагностики диабета и предиабета с указанием уровня глюкозы крови 5,6-6,9 ммоль/л как соответствующего диагнозу предиабет. Таким образом, ЕОК впервые обозначило свою позицию в поддержку классификационных критериев АДА [17]. Обновленные в 2024 году отечественные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» так же рассматривает уровень глюкозы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л как проявление НГН и, соответственно, как один из факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). [18].

Следует упомянуть, что в обновленных европейских рекомендациях оценка 10-летнего риска фатальных несмертельных ССЗ (ИМ и мозговой инсульт) проводится по новой специальной шкале (SCORE2-Diabetes) для пациентов с диабетом без ССЗ или тяжелым поражением органов-мишеней (ТПОМ). С учетом высокой распространенности невыявленного СД у пациентов с ССЗ и повышенного риска осложнений эксперты рекомендуют проведение систематического скрининга на предмет выявления СД у всех лиц с ССЗ [19]. Также и отечественные клинические рекомендации по неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в которых содержатся рекомендации по определению показателей углеводного обмена (исследования уровня глюкозы в крови натощак, исследование уровня инсулина плазмы крови натощак, проведение глюкозотолерантного теста) пациентам, которые проходят обследование при подозрении на НАЖБП [20]. Возможно, подобный скрининг выявит не только СД, но и ранние НУО, среди пациентов кардиологического и гастроэнтерологического профиля.

Еще пять лет назад, в 2019 г. было опубликовано итоговое заявление совета российских экспертов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов, основные позиции

которого не потеряли своей актуальности и сегодня [21]. В частности, особое внимание заслуживают следующие опорные моменты:

1. Предиабет является распространенным НУО, медико-социальная актуальность которого обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости СД2 и ССЗ
2. Диагностикой предиабета и профилактикой развития связанных с ним ССЗ и СД2 должны заниматься терапевты, эндокринологи и кардиологи;
3. Для повышения эффективности ведения пациентов необходимо создание клинических рекомендаций по предиабету, учитывающих современные научно-обоснованные подходы к ведению данного состояния;
4. Рекомендуется профильным научным медицинским обществам рассмотреть возможность включения информации по предиабету в издаваемые ими клинические рекомендации;
5. Рекомендуется с целью повышения осведомленности о предиабете широкого круга кардиологов и терапевтов включить информацию о нем в программу курсов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей [22].

Таким образом, на сегодняшний день, предиабет трактуется как состояние, в ряде случаев предшествующее развитию СД 2 типа, при котором показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД 2 типа. Предиабет включает клинические варианты, отличающиеся механизмами развития и прогнозом: изолированное НГН, изолированное НТГ и их сочетание. Предиабет является самостоятельным ФР развития ССЗ и маркером повышенного риска общей смертности. Понимание патофизиологии предиабета определяет обоснованность индивидуализированного подхода к его профилактике и лечению. Однако индивидуализированный подход к профилактическим технологиям не структурирован, в реальной клинической практике зачастую упускается из виду и рекомендации оказываются едиными для всех клинических вариантов, что вполне может быть причиной неудач профилактики. Предиабет является серьезным бременем для здоровья, а уровень наших знаний, как свидетельствуют текущие наблюдения, несоизмеримо мал [1]. Привлечение внимания исследователей к проблеме предиабета, ее всесторонний анализ с выявлением возможных особенностей патогенеза и уточнением клинического значения предиабета в российской популяции закономерно станут фундаментом для выработки российскими экспертами обоснованной независимой позиции и отражения ее в актуальных клинических рекомендациях.

## Список литературы

1. Мамедов М.Н., Друк И.В., Кашталап В.В. и др. Предиабет: диагностика, лечение и профилактика. М.: Кардиопрогресс, 2024. 186 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. DOI: 10.14341/DM13042
3. Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, et al. A. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jan;4(1):44-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00362-9
4. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health.* 2021 1;42:59-77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104-112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
6. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина.* 2022;25(12):96–105. DOI: 10.17116/profmed20222512196
7. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет.* 2016;19(1):24–29.
8. Kleinherenbrink W., Osei E., den Hertog H.M., Zandbergen A.A.M. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;55:6–11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.001
9. Mijajlović MD, Aleksić VM, Šternić NM, et al. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:259-267. doi: 10.2147/NDT.S128807
10. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jul;165:108233. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108233
11. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, et al. Prediabetes and Cardiometabolic Risk: The Need for Improved Diagnostic Strategies and Treatment to Prevent

Diabetes and Cardiovascular Disease. *Biomedicines*. 2024;12(2):363. DOI: 10.3390/biomedicines12020363

12. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46((Suppl. S1)):S19–S40. DOI: 10.2337/dc23-S002

13. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;370:m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297

14. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23;355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953

15. Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*. 2023. 44 (39): 4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192

16. Cosentino F, Grant P, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020. (41): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

17. Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Мкртумян А.М. и др. Обновленные европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2023: мнение российских экспертов. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 11(40 S1): 3-51. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-40S1-3-51

18. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117

19. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe, *Eur Heart J*. 2023. 44 (28): 2544–2556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260

20. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. 185(1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

21. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019. (4):83-91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91

## **Антикоагулянтная и антитромботическая терапия у пациентов с сахарным диабетом**

### **Информация об авторе**

**Бондаренко Ирина Зиятовна**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5178-6029

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза[1]. Атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий при СД принято называть макроангиопатиями. К основным ССЗ атеросклеротического генеза относятся: 1. ИБС. 2. Цереброваскулярные заболевания. 3. Заболевания артерий нижних конечностей. Перечисленные заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, однако НУО значительно ухудшает их прогноз [2].

В последние годы активно развиваются эндоваскулярные вмешательства, в том числе с одновременным применением сосудистого доступа, так называемые гибридные операции. Эти современные, сложные технологии предполагают дальнейшее применение антитромботической терапии в сочетании с антикоагулянтами и ацетилсалициловой кислотой.

В этой связи за последние 2-3 года обновились практически все разделы Российских и зарубежных рекомендаций, посвященные данной теме.

Особое внимание уделяется длительности применения тройной антитромботической терапии после оперативного вмешательства, когда необходим одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, антитромботических препаратов (тикагрелол или клопидогрель), а так же антикоагулянтов. Последние доказали свою эффективность не только при наличии ФП, но и при окклюзии артерий нижних конечностей.

Практические все руководства рекомендуют ограничить прием ацетилсалициловой кислоты от 1 недели до 4 недель при эндоваскулярном лечении. И только для пациентов с СД ЕОК по ведению пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями - до 3 месяцев, если тромботический риск перевешивает риск кровотечения у конкретного пациента. Лечение комбинацией ривароксабана (2,5 мг два раза в день) и аспирина (100 мг один раз в день) следует рассматривать для пациентов с заболеванием периферических артерий, высоким ишемическим риском и невысоким риском кровотечения.



Согласно большинству рекомендаций в дальнейшем пациент продолжает принимать двойную антитромботическую терапию до 6 месяцев (при низком риске кровотечения), если более короткая продолжительность не указана из-за тромботического риска, превышающего риск кровотечения у конкретного пациента.

Лечение комбинацией ривароксабана (2,5 мг дважды в день) и аспирина (100 мг один раз в день) следует рассматривать для пациентов с заболеваниями периферических артерий и невысоким риском кровотечения.

### 2023 ESC Guidelines по ведению пациентов с сахарным диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями

Антитромботическая терапия у пациентов с сахарным диабетом	Класс рекомендаций/уровень доказательности
Клопидогрель 75 мг в день после нагрузки (например, 600 мг или не менее 5 дней планово) рекомендуется в дополнение к АСК в течение 6 месяцев после коронарного стентирования у пациентов с ХКС, независимо от типа стента, если более короткая продолжительность не указана из-за риска возникновения опасного для жизни кровотечения.	I A
У пациентов с СД и ОКС, леченных ДАТТ, которым выполнено АКШ и нет потребности в длительной терапии антикоагулянтами, рекомендуется возобновить прием ингибиторов рецепторов P2Y <sub>12</sub> , как только это будет безопасно в после операционном периоде, и продолжить его до 12 месяцев.	IC
Добавление очень низкой дозы ривароксабана к низкой дозе АСК для долгосрочной профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий следует рассмотреть у пациентов с диабетом и ХКС или симптоматическим ЗПА без высокого риска кровотечения.	IIa B
У пациентов с ОКС или ХКС и СД, перенесших имплантацию коронарного стента и имеющих показания к антикоагуляции, целесообразно продлить тройную терапию с низкой дозой АСК, клопидогреля и антикоагулянтами до 3 месяцев, если тромботический риск перевешивает риск кровотечения у конкретного пациента.	IIb C
Назначении клопидогреля омега-3 жирных кислот не рекомендуются для гастропротенции.	III C

Во всех рекомендациях «красной нитью» проходит мысль о необходимости персонализированного подхода к пациенту, особенно при наличии коморбидности, а также необходимости оценки риска кровотечения [3, 4].

Второй важной проблемой в популяции СД является нарушение ритма сердца – ФП, которая развивается на 34% чаще, чем при отсутствии НУО. В патогенезе ФП при СД могут играть роль несколько факторов, таких как автономное, электромеханическое и структурное ремоделирование миокарда в условиях глюкозотоксичности. У пациентов с СД более высокий риск развития острой СН при возникновении ФП вследствие изменения объема предсердий и структуры левого желудочка. При сочетании СД и ФП

значительно повышен риск общей и сердечно-сосудистой смертности, мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этой связи можно предположить, что у лиц с СД и ФП следует ожидать наиболее выраженного благоприятного эффекта от жесткого подхода к коррекции ФР.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП у пациентов с СД такие же как в общей популяции. Согласно Европейским рекомендациям 2024 года предложен новый алгоритм ведения пациентов с ФП, который предполагает жесткую коррекцию ФР, а так же использование новой шкалы - AF-CARE по оценке вероятности развития тромбоэмболических осложнений. Так же в этой шкале не учитывается женский пол, как ФР развития тромбоемболий [5].

Опубликованные в 2024 году Европейские рекомендации кардиологов совместно с Европейской Ассоциацией торакальных хирургов так же придерживаются принципов приема ацетилсалициловой кислоты менее 1 недели, максимум до 1 месяца при выполнении эндоваскулярного лечения ИБС. Обязательно оценивается риск тромбоза стента и риск кровотечения.

### **2024 ESC Guidelines по лечению фибрилляции предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS)**

1. Введен алгоритм AF-CARE (I) : коррекция факторов риска и сопутствующей патологии, профилактика системных тромбоемболий, применение контроля стратегии «контроль ЧСС», динамическое наблюдение;
2. Вместо шкалы CHA2DS2-VASc предложена шкала CHA2DS2-VA, где не учитывается женский пол как фактор риска тромбоэмболических осложнений. Антикоагулянты назначаются при CHA2DS2-VA – 2балла;
3. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 рекомендуются пациентам с СН и ФП, независимо от ФВЛЖ для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти - I A;
4. Эффективный гликемический контроль рекомендуется как часть комплексного управления факторами риска у лиц с СД и ФП для снижения факторов риска рецидива и прогрессирования ФП - IC;
5. Снижение веса рекомендуется как часть комплексной стратегии снижения факторов при наличии ФП - I B

**2024 ESC Guidelines** по лечению фибрилляции предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS)

Рекомендации	Степени и уровень доказательности
После неосложненного ЧКВ должно быть раннее прекращение АСК ( $\leq 1$ недели) и продолжение приема перорального антикоагулянта и ингибитора P2Y12 (предпочтительно клопидогреля) в течение до 6 месяцев, чтобы избежать серьезного кровотечения, если ишемический риск низкий.	IA
Тройная терапия с АСК, клопидогрелем и пероральным антикоагулянтом в течение более 1 недели должна рассматриваться после ЧКВ, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, при этом общая продолжительность ( $\leq 1$ месяца) определяется в соответствии с оценкой этих рисков и четкой доказательной базы	II B
Антитромботическая терапия более 12 месяцев не рекомендуется стабильным пациентам с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих пероральные антикоагулянты из-за их недостаточной эффективности и в целях предотвращения большого кровотечения.	III B

**Антикоагулянтная терапия в определённых группах с ФП**

ОКС или ЧКВ		ИБС		Заболевание периферических артерий	
КОР	РЕКОМЕНДАЦИИ	КОР	РЕКОМЕНДАЦИИ	КОР	РЕКОМЕНДАЦИИ
1	В связи с повышенным риском инсульта при ЧКВ предпочтение отдается ПОАК, а не варфарину в сочетании с двойной АТТ для снижения риска клинически значимых кровотечений.	1	Если прошло более 1 года после реваскуляризации или ИБС, не требующая коронарной реваскуляризации, без тромбоза стента, рекомендуется монотерапия пероральными антикоагулянтами вместо комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и одного дезагреганта (аспирин или ингибитор P2Y12) для снижения риска кровотечения.	2a	При стабильном течении заболевания прием пероральных антикоагулянтов в монотерапии предпочтительнее двойной терапии (антикоагулянт плюс аспирин или ингибитор P2Y12), чтобы снизить риск кровотечения.
1	У пациентов на пероральных антикоагулянтах, перенесших ЧКВ, раннее прекращение приема аспирина (1-4 недели) и продолжение двойной антитромботической терапии пероральными антикоагулянтами и ингибитором P2Y12 предпочтительнее тройной терапии (ПОАК, ингибитор P2Y12 и АСК) для снижения риска клинически значимых кровотечений.				

В Американских рекомендациях, опубликованных в 2023 году по ведению пациентов с ФП рассмотрены отдельные клинические ситуации, наиболее часто встречаемые в популяции СД. Предложен подробный алгоритм их ведения. Это пациенты с ОКС, перенесшие чрезкожное коронарное вмешательство на артериях сердца, со стабильной ИБС, ранее оперированные эндоваскулярно, с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий [5].

Ввиду бессимптомного или малосимптомного течения ФП у значительной доли пациентов с СД целесообразно проведение скрининга для выявления ФП путем регистрации 12-канальной ЭКГ, холтеровского мониторинга или с помощью регистраторов событий, позволяющих зафиксировать эпизоды аритмии длительностью >30 с.

## Инструментальные методы мониторинга ритма



Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020  
 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation: developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)  
 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation

В целом, пациенты с СД – крайне тяжелая группа пациентов, которая требует индивидуального подхода и лечения согласно современным рекомендациям.

## Список литературы

1. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(1):56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. DOI: 10.14341/DM13042
3. Vrints Ch., Andreotti F, Koskinas KS, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for

Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024. 45 (36): 3415–3537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177

4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612

5. Gelder IS, Rienstra M, Bunting KV, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal*. 2024. 45 (36): 3314–3414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176

## ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.

### Информация об авторе

**Арабидзе Григорий Гурамович**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия.  
ORCID: 0000-0003-3370-3506

Известно, что глобальная распространенность диабета среди людей в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 10,5% (536,6 млн человек) и может вырасти до 12,2% (783,2 млн человек) в 2045 г. [1]. Россия относится к странам с высокой распространенностью СД и входит в первую десятку стран мира наряду с Китаем, Индией, США и Японией.

СД 2 типа является значительным ФР АССЗ, таких как ИБС, инсульт и заболевания периферических артерий. Факторы, связанные с этим сердечно-сосудистым риском, включают комбинацию модифицируемых (ожирение, гипергликемия, гипертония, дислипидемия) и немодифицируемых (возраст, раса, пол, генетика) переменных. АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение и НАЖБП часто сопутствуют СД и ещё больше увеличивают риск, который достигает максимума у лиц с СД 2 типа и несколькими факторами кардиометаболического риска [2]. Высокий уровень триглицеридов (ТГ) обнаруживают у пациентов с СД 2 типа как компонент метаболического синдрома, наряду с низким уровнем ХС ЛПВП, ожирением и гипертонией [3, 4].

ГТГ в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким уровнем ХС ЛПНП у пациентов с СД способствует развитию угрожающих жизни сосудистых осложнений [5, 6]. Помимо заболеваемости и смертности, ГТГ увеличивает расходы на здравоохранение у больных СД [7].

Кроме этого, известно, что высокий уровень ТГ в крови способствует развитию острого панкреатита (ОП), особенно при концентрации ТГ более 10 ммоль/л (885 мг/дл) или на экстремальном уровне [8]. В крупном российском эпидемиологическом исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) повышенный уровень ТГ (более 1,7 ммоль/л) обнаруживали у каждого третьего мужчины и у каждой пятой женщины, при этом минимальные значения отмечены у женщин из Санкт-Петербурга (15,7±1,16%), жителей Кемерово (22,5±1,63% у мужчин и 16,5±1,24% у женщин) [9]. В целом по популяции 26% лиц имели уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, из них 10,8% имели уровень ТГ в диапазоне 2,3–5,0 ммоль/л и 1,1% более 5,0 ммоль/л [10]. В перекрёстном обсервационном исследовании

«Скорректированные по полу и возрасту показатели распространённости гипертриглицеридемии» (SIMETAP-HTG study), проведённом в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, принимало участие 6 588 взрослых лиц, случайно выбранных. Показатели распространённости ГТГ с поправкой на пол и возраст составили 27,0% среди обследованных, 34,6% среди мужчин и 21,4% среди женщин. Независимыми переменными, которые наиболее связаны с ГТГ, были гиперхолестеринемия (отношение шансов (ОШ): 4,6), низкий уровень ХС ЛПВП (ОШ: 4,1), стеатоз печени (ОШ: 2,8), СД (ОШ: 2,0) и ожирение (ОШ: 1,9) [11]. В финском популяционном исследовании определена распространённость ГТГ при различных степенях толерантности к глюкозе – СД 2 типа, НТГ и нормальной толерантности к глюкозе. Распространённость ГТГ у мужчин составила 47,6% с СД 2 типа, 21,9% – с НТГ и 15,4% – при нормогликемии. У женщин ГТГ выявлена у 51,9% среди больных СД 2 типа, у 25,7% – среди больных с НТГ и у 10,7% женщин с нормогликемией. ГТГ была часто связана с низким уровнем ХС ЛПВП, высоким уровнем общего ХС, гиперинсулинемией и повышенной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке [12].

По данным литературы, распространённость ГТГ среди больных СД в Эфиопии составила 48,15%. в Таиланде – 49,94%, Ботсване – 38,9%, Танзании – 53,8%, Индии – 56,1%, Бразилии – 46,7% и Йемене – 39,2%, наибольшая распространённость в Иордании – 83,1%; наименьшая распространённость: в США – 30%, Саудовской Аравии – 17%, Китае – 22,3% и Корее – 28,7% [13].

В перекрёстном ретроспективном обсервационном исследовании с использованием базы данных результатов определения липидного профиля у 357 072 субъектов из 254 городов России за 3-летний период с 2011 по 2013 год оценивали распространённость ГТГ. Всего у 29,2% россиян была выявлена ГТГ. Процент пациентов с очень высоким (ТГ более или равным 5,6 ммоль/л) и тяжёлым ГТГ (ТГ более или равным 10,0 ммоль/л) был невысок (0,01% и 0,011% соответственно). В то же время доля больных со смешанной гиперлипидемией составила 19% исследуемой популяции. У мужчин риск ГТГ был в 1,25 раз выше, чем у женщин. Распространённость ГТГ увеличивалась с возрастом: у женщин уровень ТГ был максимальным в возрастной группе 60-69 лет (34%), тогда как у мужчин уровень ТГ был максимальным в возрастной группе 40-49 лет (43%). Распространённость ГТГ увеличилась в период 2011–2013 гг. с 28 до 30% ( $p < 0,0001$ ). Риск ГТГ был в 1,69 раза выше при высоком уровне HbA1C – более или равном 6,5%, и наоборот, риск при HbA1C более или равном 6,5% был в 2,04 раза выше у лиц с ГТГ. Распределение ГТГ и дислипидемии по регионам России имело большую вариабельность – выше на юге и ниже в северных регионах европейской части России [14].

Последние достижения в области генетики человека указывают на то, что оставшийся «остаточный риск» ССЗ при атеросклерозе связан с повышенным уровнем плазмы, уровнем ТГ. Поскольку считается, что сам по себе уровень ТГ не способствует атерогенезу, появилось консенсусное мнение, что оставшийся риск связан с повышением образования «остаточных» частиц. Они получаются из ТГ в крови, когда ТГ удаляются ферментом липопротеинлипазой (ЛПЛ) [8, 15].

После секреции хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) липопротеины подвергаются воздействию ЛПЛ на эндотелиальных клетках капилляров в жировой ткани, скелетных мышцах и сердце, что приводит к гидролизу ТГ и позволяет доставлять незатерифицированные свободные жирные кислоты в жировую ткань, скелетные мышцы и сердце.

По мере того как ТГ удаляются из частиц, они сжимаются, и их плотность увеличивается [16]; хиломикроны становятся ремнантами хиломикрон, а крупные частицы ЛПОНП 1 типа, богатые ТГ, становятся более мелкими ЛПОНП 2 типа и, следовательно, липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП). Частицы ЛППП могут быть дополнительно гидролизованы до частиц липопротеинов низкой плотности под действием липазы печени. Поскольку все человеческие ТГ содержат значительное количество эфиров ХС, гидролиз ТГ приводит к обогащению эфиров ХС. Следовательно, остатки ТГ обогащены эфирами ХС [17].

Таким образом, остатки ТГ (ремнанты) представляют собой макромолекулы, состоящие из большого ядра нейтрального липида, окружённого полярными компонентами, включая фосфолипиды, свободный ХС и аполипопротеин Е. Ремнантный ТГ происходит из кишечника (хиломикроны) и печени (ЛПОНП) и является основным источником жирных кислот для производства энергии в периферических тканях или для хранения в жировой ткани. Ремнанты ТГ транспортируют в основном ТГ и могут существенно способствовать остаточному сердечно-сосудистому риску у пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП [8].

Доказано, что ароВ-содержащие частицы диаметром около 70 нм или менее могут проникать в артериальный эндотелиальный слой и впоследствии задерживаться в стенке артерии. Таким образом, богатые ХС остатки (то есть, как остатки хиломикрона, так и остатки ЛПОНП) могут приводить к отложению ХС в растущих бляшках, ускоренному атеросклерозу и повышенному риску ССЗ аналогично ЛНП. Остатки ЛПОНП (ароВ-100) атерогенны, и их первичные частицы накапливаются, когда уровень ТГ составляет от 2,8 до 5,6 ммоль/л. ЛПОНП и хиломикроны могут сосуществовать при ГТГ > 5,6 ммоль/л,



хотя остатки хиломикрон (apoB-48) преобладают при значительном увеличении уровня ТГ > 5,6 ммоль/л [18].

Триглицериднасыщенные липопротеины (ТНЛ) вычисляются путём вычитания ХС ЛВП и ХС ЛНП из общего ХС, что является альтернативным и простым способом расчёта так называемого остаточного ХС (remnant-C), указывающего на холестеринный компонент липопротеинов, богатых ТГ [19]. Этот биомаркер тесно связан с кардиометаболическим риском. В частности, циркулирующие уровни ТГ и ХС, транспортируемые в ТНЛ, могут предсказывать сердечно-сосудистые события, при этом ТНЛ-ремнант  $\geq 30$  мг/дл (0,3 ммоль/л) идентифицирует субъекты с более высоким сердечно-сосудистым риском.

Связь ТГ и остаточного ХС с серьёзными неблагоприятными сердечными событиями — MACE (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) — оценивалась в когорте пожилых людей с высоким сердечно-сосудистым риском в «Primary Prevention of Cardiovascular Disease» (PREDIMED), рандомизированном контролируемом исследовании, в котором изучались эффекты средиземноморской диеты по сравнению с диетой с низким содержанием жиров для первичной профилактики ССЗ у субъектов с высоким риском. ТНЛ-ремнант распределялся одинаковым образом между группами вмешательства (средиземноморская диета, обогащённая оливковым маслом первого отжима и средиземноморская диета, обогащённая орехами) и между полами и повышался с увеличением индекса массы тела у пациентов с диабетом по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, независимо от концентрации ЛПНП, уровень ТНЛ-ремнант  $\geq 30$  мг/дл позволял дифференцировать пациентов с более высоким риском MACE по сравнению с ТНЛ-ремнант при более низкой концентрации. Ранее в двух различных проспективных долговременных наблюдательных когортах США, включающих почти 5000 участников в целом, было показано, что ТНЛ-ремнант связан с повышенным на 23% риском возникновения ИБС для объединённой популяции в течение 8-летнего наблюдения после корректировки для ФР ССЗ. Тем не менее, эта ассоциация была ослаблена после поправки на ЛПВП и ЛПНП в данной модели. ТНЛ-ремнант также оценивали у пациентов с ИБС и ЛНП <100 мг/дл после гиполипидемической терапии. Когда провели пошаговый многомерный пропорциональный анализ рисков Кокса, ТНЛ-ремнант был значимым предиктором сердечно-сосудистых событий после корректировки на ТГ, ХС не-ЛВП и общий apo-B, что привело к более высокой эффективности, чем для ХС не-ЛВП, в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС с уровнем ЛНП <2,6 ммоль/л, которые проходят гиполипидемическую терапию. Таким образом, этот биомаркер может служить ключевой мишенью для снижения остаточного

риска после достижения целей ХС ЛПНП с помощью гиполипидемической терапии [20]. Также остатки ТНЛ увеличивают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам за счёт усиления экспрессии белка молекул адгезии (например, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, молекулы внутриклеточной адгезии (ICAM)-1, E-селектина), увеличивают выработку эндотелием фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  и интерлейкина (IL)- $1\beta$  и способствуют активации тромбоцитов. Эти эффекты ремнантов могут быть связаны с обогащением ТНЛ апопротеином (apo) С-III, что характерно для людей с дислипидемией, и аналогичным образом активируют транскрипционный ядерный фактор (NF- $\kappa$ B) и увеличивают адгезию моноцитов и (или) образование продуктов липолиза ТГ ЛПН, которые могут способствовать воспалению и апоптозу эндотелиальных клеток.

Известно, что ГТГ определяется как концентрация ТГ натощак, превышающая 2,0 ммоль/л или превышающая 180 мг/дл, хотя считается, что пороговое значение риска ССЗ составляет  $> 1,7$  ммоль/л или  $> 150$  мг/дл [19, 21].

Тяжёлую ГТГ определяют как концентрацию ТГ более 10 ммоль/л ( $> 885$  мг/дл). Повышенные до такой степени концентрации ТГ натощак почти всегда указывают на патологическое присутствие хиломикронов.

Внутри этой группы большинство людей с выявленными генетическими причинами имеют полигенную предрасположенность, определяемую как накопление общих вариантов с небольшими индивидуальными эффектами на концентрацию ТГ или гетерозиготные, редкие, с потерей функции мутации генов [22].

В большинстве случаев 1-2% взрослых с тяжёлой ГТГ имеют моногенную причину, распознаваемую как рецессивный (биаллельный), редкий вариант с большим эффектом (то есть, простая гомозигота или компаунд гетерозигота) в генах, участвующих в регуляции липопротеинов, богатых ТГ).

Широко используемый термин «синдром семейной хиломикронемии» является синонимом предпочтительного термина «моногенная хиломикронемия». Примечательно, что по сравнению с пациентами, которые имеют гораздо более распространённую многофакторную или полигенную ГТГ, люди с моногенной хиломикронемией имеют такие характеристики [22], как:

- тенденцию проявлять свой фенотип ГТГ в более молодом возрасте, включая детство;
- менее подвержены ожирению или имеют вторичные ФР; могут иметь концентрацию ТГ натощак, превышающую 20 ммоль/л (1780 мг/дл);
- имеют более высокий риск развития ОП в течение жизни (то есть до 60–70% против 5–10% при многофакторной хиломикронемии);

- имеют гораздо более низкие концентрации аполипопротеина В100;
- очень устойчивы к препаратам, снижающим уровень ТГ.

Хотя перепроизводство ЛПОНП в печени является наиболее частой причиной ГТГ от лёгкой до умеренной степени тяжести, моногенная тяжёлая ГТГ является результатом дефицита или полностью нарушенного производства липопротеиновой липазы, связанного с липолизом липопротеинов, богатых ТГ, особенно больших хиломикронов, содержащих большое количество ТГ.

Хиломикроны секретируются кишечником после употребления жиросодержащей пищи и выводятся из кровообращения через 4-6 часов, поэтому их нельзя обнаружить в состоянии «натощак». При моногенной хиломикронемии эти частицы присутствуют в крови постоянно [8].

### **Вторичные причины гипертриглицеридемии**

Ко вторичным причинам ГТГ относят [23]:

#### ***1) стиль жизни:***

- диета с высоким гликемическим индексом;
- высокое потребление фруктозы или сахарозы;
- физическое бездействие;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- злоупотребление табаком;

#### ***2) медицинские причины:***

- СД 2 типа;
- статус ожирения или избыточного веса;
- гипотиреоз;
- нефротический синдром;
- синдром поликистозных яичников;
- синдром Кушинга;
- вирус иммунодефицита человека;
- липодистрофия;
- акромегалия;
- беременность;

#### ***3) приём лекарств:***

- пероральные эстрогены;
- стероиды;
- тамоксифен;
- атипичные нейролептики;

антиретровирусная терапия;  
секвестранты жёлчных кислот;  
тиазиды;  
бета-блокаторы;  
циклоспорин;  
сиролимус;  
производные ретиноевой кислоты.

Независимо от генетической основы, тяжесть ГТГ и, следовательно, склонность к развитию панкреатита увеличивается за счёт потребления продуктов с высоким содержанием жиров, алкоголя, препаратов, содержащих эстроген, беременности, ожирения и резистентности к инсулину, диабета, гипотиреоза или лекарств, которые увеличивают ЛПОНП секрецию (например, стероидов).

***Клинические особенности, связанные с синдромом хиломикронемии:***

- боль в животе;
- рецидивирующий ОП;
- гепатоспленомегалия;
- эруптивный ксантоматоз;
- липемия сетчатки;
- усталость;
- потеря памяти;
- депрессия;
- рвота и диарея;
- протеинурия;
- анемия.

Хотя ХС ЛПНП является общепризнанным ФР развития атеросклероза, а статины остаются терапией первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска, очевидно, что существует «остаточный риск» ССЗ, несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. У каждого седьмого пациента с СД, принимающего статины, в конечном итоге в течение 5 лет возникает сердечно-сосудистое событие [21]. Невзирая на контролируемый статинами уровень ХС ЛПНП, сердечно-сосудистые события регистрируют чаще среди пациентов с СД и высоким уровнем ТГ, которые, как и триглицериднасыщенные ремнанты, считают важными факторами остаточного сердечно-сосудистого риска [9].

Недавние исследования показали, что такой показатель, как триглицерид-глюкозный индекс (ТГ индекс) тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и развитием диабета

[24]. Например, у субъектов с нормогликемией в верхнем квартиле ТГ индекса риск развития диабета был в 7 раз выше в 8,8-летнем последующем исследовании [25]. В ряде перекрёстных исследований продемонстрировано, что ТГ индекс связан с суррогатами сердечно-сосудистого риска, включая жёсткость артерий [26] и кальцификацию коронарных артерий [27]. Учитывая, что недиабетическая гипергликемия и высокий уровень ТГ способствуют ССЗ, ТГ индекс имеет клиническое значение для скрининга людей без явных метаболических нарушений на предмет будущего риска ССЗ.

ТГ индекс рассчитывается как натуральный логарифм  $[\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{показатель глюкозы (мг/дл)} / 2]$  (перевод ТГ ммоль/л  $\times 88,5 = \text{мг/дл}$ , глюкоза ммоль/л  $\times 18 = \text{мг/дл}$ ) [28].

В крупном проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения высокий кумулятивный ТГ индекс был связан с более высоким риском СН. По данным метаанализа 2023 года [29] по семи исследованиям, сравнивавших группу с самым высоким ТГ индексом и группу с самым низким ТГ индексом, выявлялся значительно повышенный риск СН в первой группе (отношение риска ОР 1,21, 95% ДИ от 1,14 до 1,29,  $p < 0,01$ ). Такой же результат получен при увеличении ТГ индекса на одну единицу (ОР 1,17, 95% ДИ от 1,08 до 1,26). Аналогичным образом более высокий ТГ индекс был связан с более высокой частотой возникновения СН у пациентов с диабетом 2 типа или ИБС. Кроме того, частота нежелательных явлений (повторная госпитализация и смертность) у пациентов с СН была связана с ТГ индексом. В исследовании PURE [30] (141 243 человека в возрасте 35–70 лет, которые наблюдались в течение медианного периода 13,2 лет (межквартильный размах 11,9–14,6) в 22 странах по сравнению с самым низким терцилем ТГ индекса, самая высокая терциль (терциль 3) на уровне 9,33 была связана с большей частотой комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт, инсульт, диабет) (ОР 1,21; 95% ДИ 1,13–1,30), ИМ (ОР 1,24; 1,12–1,38), инсульта (ОР 1,16; 1,05–1,28) и СД 2 типа (ОР 1,99; 1,82–2,16), причем показатель ТГ был 2,6 ммоль/л., а глюкозы 6,3 ммоль/л. Значимой связи ТГ индекса с не сердечно-сосудистой смертностью не наблюдалось.

ГТГ является известной этиологией ОП у пациентов с уровнем ТГ 10 ммоль/л и выше, однако точный механизм патофизиологии чётко не определён. Наиболее распространённая теория состоит в том, что избыток ТГ гидролизует липазой поджелудочной железы, образуя высокие концентрации свободных жирных кислот [31]. Комплексы свободных жирных кислот и мицелл повреждают эндотелий сосудов поджелудочной железы и ацинарные клетки. Возникающая в результате ишемия создаёт кислую среду, приводящую к высвобождению и активации липазы и протеаз

поджелудочной железы, что усиливает самопереваривание [31]. Избыток свободных жирных кислот также вызывает дисфункцию  $\beta$ -клеток из-за нарушения функции митохондрий [32]. Побочное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы может привести к диабету типа 3c и потере секреции инсулина [33, 34]. Некоторые исследования также предполагают, что диабет увеличивает тяжесть ОП [35], а инсулин защищает ацинарные клетки от клеточного повреждения [36, 37].

ГТГ обычно присутствует на ранней стадии ОП, не вызванного ГТГ, и его клиническое значение остаётся неясным. Некоторые исследования показали, что повышение ТГ при поступлении пациентов с ОП предсказывает плохой прогноз, а также местные и системные осложнения [38-42].

Во время эпизодов ОП рекомендуется [38-42]:

- полное голодание в течение первых нескольких дней с парентеральной поддержкой жидкости и обезболиванием;
- внутривенное введение инсулина больным СД.

Плазмаферез или удаление плазмы, как правило, не рекомендуются.

Для диагностики и дифференциальной диагностики ГТГ применяют дополнительные исследования, такие как:

- сывороточная панкреатическая липаза: повышенные концентрации при гипертриглицеридемическом панкреатите;
- сердечно-сосудистые: неинвазивная визуализация преждевременного атеросклероза в коронарных, экстракраниальных сонных артериях и периферических артериях;
- желудочно-кишечные и печёночные: УЗИ брюшной полости для жирной печени при пониженных концентрациях ХС ЛПНП, гепатоспленомегалия при моногенной хиломикронемии;
- исследование сыворотки на плазменные стеролы для подтверждения ситостеролемии (приводит к отложению стеролов в эндотелии сосудов и развитию ССЗ с появлением ксантом под кожей);
- липолитический анализ плазмы крови после гепарина для подтверждения дефицита ЛПН.

Врачи должны выявлять и устранять вторичные причины ГТГ, корректировать образ жизни, диетические режимы и назначать фармакотерапию. Для профилактики ССЗ доказала своё преимущество диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и

красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Пациентам с СД 2 типа показана средиземноморская диета или рацион Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [19]:

- употребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, включая обезжиренные или нежирные молочные продукты, рыбу, птицу, бобовые, орехи и растительные масла;
- ограничение продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, таких как жирное мясо, жирные молочные продукты и тропические масла, в том числе, кокосовое, пальмоядровое и пальмовое масла;
- ограничение сладких напитков и сладостей.

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [целевой показатель индекса массы тела 20-25 кг/м<sup>2</sup>, окружности талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приёма алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин. каждый день), ограничение в потреблении легкоусвояемых углеводов [19].

У лиц с ГТГ один сеанс длительных аэробных упражнений снижает уровень ТГ в крови через 24-48 часов после тренировки. Кроме того, выполнение одного упражнения перед приёмом пищи с высоким содержанием жиров снижает постпрандиальную липемию, что может помочь предотвратить развитие ССЗ у здоровых людей. Кроме того, занятия физическими упражнениями помогают снизить постпрандиальную липемию у людей с повышенным риском ССЗ, таких как ожирение, метаболический синдром и гиперхолестеринемия, что может придавать физическим упражнениям клинически значимую роль.

Лечение ГТГ у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ следует начинать с интенсивной модификации образа жизни и терапии статинами.

Лицам, получающим максимально переносимые статиновые препараты, с концентрацией ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л рекомендуется добавить фибраты – фенофибрат в дозе 145 мг в сутки внутрь и/или высокие дозы омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (4 г в сутки для достижения желаемого уровня аполипопротеина В (apo-B) или ХС не-ЛПВП, и икосапент этил жирных кислот можно рассматривать к применению у лиц с высоким или очень высоким риском АССЗ [20]. На уровень ТГ плазмы крови оказывают влияние беременность и липодистрофии различного генеза. По мнению экспертов, уровень ТГ оценивают в клинической практике лишь у 30% пациентов, которым необходим его

мониторинг, а концентрацию ХС не-ЛПВП, где большую часть составляют богатые ТГ частицы, лишь у 11% [43].

Препарат **фенофибрат** (микронизированная форма) – доказано снижение ХС ЛНП на 22% и значительное снижение ТГ – на 56% в дозе 200 мг 1 раз в сутки. В исследовании (в группе применения фенофибрата) выявлено значительно меньшее увеличение процентного диаметра стеноза, чем в группе плацебо (в среднем 2,11% против 3,65%;  $p = 0,02$ ) и значительно меньшее уменьшение минимального диаметра просвета (-0,06 против -0,10 мм,  $p = 0,029$ ) [44]. Результаты исследования Remafibrate to Reduce Cardiovascular Risk (PROMINENT; пемафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счёт снижения уровня ТГ у пациентов с СД) показали, что некоторые фибраты не снижают риск АССЗ у лиц с СД 2 типа типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП, несмотря на снижение уровня ТГ. По данным исследования PROMINENT, снижение уровня ТГ без снижения концентрации других атерогенных липопротеинов в плазме крови вряд ли снизит риск ССЗ [45]. Отсюда можно сделать вывод о важности комбинированной терапии фибратов со статинами.

#### ***Комбинация статинов и фибратов.***

В ряде рандомизированных клинических исследований была показана эффективность комбинированной терапии статинами и фибратами по снижению ХС не-ЛПВП и ТГ. У пациентов с гиперхолестеринемией и СД 2 типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, достигавших целевых значений apo-B и ХС не-ЛПВП [46]. В другом исследовании [47] у пациентов с умеренным повышением ХС ЛПНП и ТГ комбинированная терапия розувастатином и фенофибратом приводила к большему снижению ХС не-ЛПВП, чем использование монотерапии симвастатином. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых событий был на 36% ниже, чем среди больных, которые получали статины в качестве монотерапии (отношение шансов (ОШ) = 0,64, 95% ДИ 0,47-0,87,  $p = 0,005$ ).

#### ***Омега -3 ПНЖК***

Препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты могут снижать ТГ. Действие ПНЖК связано с ингибированием секреции ЛПОНП и ускорением выведения этих частиц. Обычно используют большие дозы (2-4 г/д) этих препаратов для оптимального снижения



ТГ. ПНЖК в большинстве случаев хорошо переносятся пациентами и могут применяться в комбинации со статинами или фибратами при тяжёлой ГТГ. Было показано, что ПНЖК улучшают функцию эндотелия, уменьшают агрегацию тромбоцитов, способствуют вазодилатации и обладают антиаритмическим эффектом [48].

У пациентов с ГТГ добавление омега-3 ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия в отношении ТГ и ХС ЛНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛПВП [49].

Метаанализ, опубликованный в 2021 г., оценивал влияние омега-3 ПНЖК, таких как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты, на сердечно-сосудистые исходы. У вошедших в метаанализ 149 051 пациентов омега-3 ПНЖК были связаны со снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,93 [0,88–0,98];  $p = 0,01$ ), нефатального ИМ (ОР 0,87 [0,81–0,93];  $p = 0,0001$ ), снижением развития событий, связанных с ИБС (RR 0,91 [0,87–0,96];  $p = 0,0002$ ), с развитием серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (RR 0,95 [0,92–0,98];  $p = 0,002$ ) и снижением реваскуляризации (RR, 0,91 [0,87–0,95];  $p = 0,0001$ ) [50].

#### ***Анти-АРОС3 антисмысловая терапия (volanesorsen; АКСЕА-АРОСIII-LRx)***

Действуя через рибонуклеазу H1, воланесорсен индуцирует деградацию мРНК-мишени и таким образом ингибирует продукцию аро С-III [51]. Антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды, конъюгированы с N-ацетилгалактозамин-конъюгированными (GalNAc) аддуктами (то есть, лигандом рецептора азиогликобелка печени). Они очень эффективны в снижении экспрессии АРОС3 [52]. Например, результаты исследования «Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-АРОСIII-Rx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome» (APPROACH), его 52-недельного рандомизированного двойного слепого этапа 3 у 66 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии показали, что препарат привёл к впечатляющему снижению уровня ТГ в плазме на 77% [53]. Антисмысловой олигонуклеотид, модифицированный GalNAc, снижает как ТГ плазмы, так и ХС ЛПНП (на 63,1% и 32,9% соответственно) [54]. Интересно, что результаты мышинных моделей показывают, что антисмысловой олигонуклеотид, по-видимому, уменьшает стеатоз печени. Помимо снижения ТГ, уровень ХС ЛПВП увеличивается, а ХС ЛПОНП дозозависимо снижается. Все эти многообещающие эффекты сопровождалась хорошим профилем безопасности. В другом исследовании воланесорсен по сравнению с плацебо ассоциировался примерно с 80% ( $82,3 \pm 11,7\%$ ,  $81,3 \pm 15,7\%$  и  $80,8 \pm 13,6\%$ ) снижением ароС-III – аро В-100, ароС-III-Lp(a) и липопротеинов ароС-III – аро АI соответственно через 92 дня наблюдения [55]. При использовании воланесорсена были высказаны некоторые опасения по поводу безопасности, в основном связанные с возникновением

тромбоцитопении. Из-за потенциальной серьёзности побочных эффектов необходима определённая осторожность, прежде чем подтверждать долгосрочную полезность этого препарата [56].

Также было показано, что антисмысловые терапевтические олигонуклеотиды заметно снижают уровни apoC-III и ТГ в плазме у пациентов с тяжёлой или неконтролируемой ГТГ [55] и у пациентов с диабетической дислипидемией [57]. Интересно, что вмешательство улучшило не только диабетическую дислипидемию, но и чувствительность всего организма к инсулину (на 57%). Таким образом, анти-ANGPTL3 терапия (Эвинакумаб; IONIS-ANGPTL3-LRx) снижает как выраженную ГТГ (снижение примерно на 75%), так и сильно повышенный уровень ХС ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (снижение примерно на 23%) [58, 59].

**Ингибитор синтеза apo-B.** Другое, похожее по механизму действия, лекарственное средство *Мипомерсен* ингибирует трансляцию apo-B матричной РНК. Результатом этого является снижение синтеза атерогенных apo-B содержащих липопротеинов, включая ЛНП, ЛПП и ЛПОНП. В настоящее время препарат используют для подавления продукции ХС ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако исследования показали и снижение уровня ТГ на 14% по сравнению с плацебо при назначении в дозе 200 мг подкожно 1 раз в неделю (или 160 мг еженедельно для пациентов с массой тела менее 50 кг) [60].

**Ингибитор ANGPTL3.** Лекарственное средство Эвинакумаб – моноклональное антитело, связывающееся с ангиопоэтин-подобным белком 3 типа (ANGPTL3). При этом ANGPTL3 ингибирует ЛПЛ и эндотелиальную липазу, что приводит к накоплению ЛПОНП. Эвинокумаб, связавшись с ANGPTL3, приводит к повышению активности ЛПЛ и эндотелиальной липазы и к активированию рецептор-ЛНП-независимого клиренса ЛПОНП. Эвинакумаб, так же как и мипомерсен, в настоящее время используют для подавления продукции ХС ЛПНП (при семейной гиперхолестеринемии), однако в исследованиях показано, что эвинакумаб может снижать уровень ТГ более чем на 50%, что свидетельствует о его перспективах в контексте лечения выраженной ГТГ [61, 62].

#### ***Генная терапия направленная на ЛПЛ (LPL)***

«*Alipogene tiparvovet (Glybera)*» – нереплицирующийся аденоассоциированный вирусный вектор, который доставляет копии гена ЛПЛ в мышечную ткань, что ускоряет клиренс липопротеинов, богатых ТГ, тем самым снижая чрезвычайно высокие уровни ТГ. Этот препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в Европе, но только для взрослых пациентов с диагнозом семейной недостаточности ЛПЛ и наличием в анамнезе множественных или тяжёлых эпизодов панкреатита, у которых диетическая терапия оказалась неэффективной. Применение осуществляют

внутримышечно, хотя причинно-следственная связь не может быть установлена, и несмотря на ограниченное число обследованных лиц, результаты относительно недавно опубликованного исследования показывают, что лечение этим веществом было связано с более низкой частотой и тяжестью явлений панкреатита [63].

*Прадигастат* является новым ингибитором диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), который существенно снижает чрезвычайно высокие уровни ТГ и, по-видимому, перспективен для лечения редкого синдрома семейной хиломикронемии. Поскольку DGAT1 катализирует заключительную стадию синтеза ТГ и в высокой степени экспрессируется в энтероцитах тонкого кишечника, где он играет ключевую роль в абсорбции пищевого жира, ингибирование DGAT1 является привлекательной стратегией для снижения синтеза и секреции ТГ и, таким образом, снижения уровня плазмы ТГ. Важно подчеркнуть, что Прадигастат, как правило, хорошо переносился пациентами с синдромом семейной хиломикронемии, которые находились на диете с очень низким содержанием жиров в суточных дозах до 40 мг в течение 3 недель, у них были только лёгкие или умеренные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, метеоризм и боль в животе. После перорального приёма один раз в день равновесная экспозиция достигалась к 14 дню. Наблюдалась примерно пропорциональная дозе увеличение экспозиции прадигастата в изученных дозах. Прадигастат вызывал снижение уровня ТГ натощак на 41% (20 мг) и на 70% (40 мг) за 21 день лечения. Снижение ТГ натощак почти полностью объяснялось снижением ТГ хиломикронов. Лечение прадигастатом также приводило к существенному снижению постпрандиального ТГ, а также apoB-48 (как натощак, так и после приёма пищи). Прадигастат был безопасен и хорошо переносился, вызывая лишь лёгкие преходящие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [63, 64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТГ и хиломикронемия встречаются редко, но представляют собой значимую клиническую проблему с расходом ресурсов здравоохранения. ОП является наиболее опасным осложнением ГТГ и связан с более высокой смертностью и заболеваемостью по сравнению с другими причинами ОП. Большинство людей с ГТГ полигенны: наличие вторичного фактора, например: диабета, ожирения, алкоголя или наркотиков, делает их более восприимчивыми к развитию ГТГ. ГТГ часто является следствием генетических причин, образа жизни, приёма определённых лекарств или комбинации этих факторов. Очень высокий уровень ТГ может приводить к панкреатиту или манифестировать эруптивными ксантомами. В то же время умеренная ГТГ

ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Клинические исследования демонстрируют существенное снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии триглицеридснижающими препаратами и методов плазмафереза. Тем не менее, краеугольным камнем в лечении ГТГ остаются оптимальная диета и систематические физические тренировки.

### Список литературы

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109-119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Karimian Pour N., Adeli K. Insulin silences apolipoprotein B mRNA translation by inducing intracellular traffic into cytoplasmic RNA granules. *Biochemistry.* 2011;50(32):6942–6950. doi: 10.1021/bi200711v
3. Berger J. M., Moon Y. A. Increased hepatic lipogenesis elevates liver cholesterol content. *Molecules and Cells.* 2021;44(2):116–125. doi: 10.14348/molcells.2021.2147
4. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886–899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8
5. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal.* 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
6. Chehade J. M., Gladysz M., Mooradian A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs.* 2013;73(4):327–339. doi: 10.1007/s40265-013-0023-5
7. Case B. C., Bress A. P., Kolm P., et al. The economic burden of hypertriglyceridemia among US adults with diabetes or atherosclerotic cardiovascular disease on statin therapy. *Journal of clinical lipidology.* 2019;13(5):754–761. doi: 10.1016/j.jacl.2019.07.004
8. Ginsberg H. N, Packard C.J, Chapman M. J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021; 42(47): 4791–4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551
9. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. On behalf of the participants of the ESSE-RF study. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования*

ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016. 19(1): 15-23. DOI 10.17116/profmed201619115-23

10. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D. et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-67. Russian (Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. 16(4): 62-67. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67

11. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, et al. Prevalence of hypertriglyceridemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP-HTG study. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6):242-255. doi: 10.1016/j.arteri.2020.04.001.

12. Salomaa VV, Tuomilehto J, Jauhiainen M, et al. Hypertriglyceridemia in different degrees of glucose intolerance in a Finnish population-based study. *Diabetes Care*. 1992;15(5):657-65. doi: 10.2337/diacare.15.5.657

13. Baye D, Yigizie Y, Demeke G, et al. Hypertriglyceridemia and Other Plasma Lipid Profile Abnormalities among People Living with Diabetes Mellitus in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021: 7389076. doi: 10.1155/2021/7389076

14. Karpov YA. On behalf of participants of the Prometheus study. Prevalence of Hypertriglyceridemia: New Data Across the Russian Population. *The PROMETHEUS Study*. *Cardiology*. 2016 ;56(7):63-71.

15. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962

16. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 1996; 37(4):693–707.

17. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Boren J, Chapman MJ. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(7):670.

18. Blonde L, Umpierrez G. E., S. Reddy S., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract*. 2022 Oct; 28(10): 923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002

19. Nakamura T., Obata J., Hirano M., Kitta Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Watanabe K., Watanabe Y., Mishina H. Predictive Value of Remnant Lipoprotein for

Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease after Achievement of LDLcholesterol Goals. *Atherosclerosis*. 2011;218:163–167. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.040

20. Clinical recommendations "Lipid metabolism disorders". Russian Society of Cardiology. Moscow. 2023. Russian (Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». Российское кардиологическое общество. Москва. 2023). [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/novye\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_narusheniyam\\_lipidnogo\\_obmena](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/novye_klinicheskie_rekomendacii_po_narusheniyam_lipidnogo_obmena)

21. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014

22. Hegele R.A., Borén J., Ginsberg H. N., Arca M., Averna M., Binder C.J, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet*. 2020; 8(1): 50-67. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.

23. Alexopoulos A, Qamar A, Hutchins K, et al. Triglycerides: Emerging Targets in Diabetes Care? Review of Moderate Hypertriglyceridemia in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Feb 26; 19(4): 13. doi: 10.1007/s11892-019-1136-3

24. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6:299–304.

25. Navarro-Gonzalez D, Sanchez-Inigo L, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med*. 2016;86:99–105.

26. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:41.

27. Kim MK, Ahn CW, Kang S, Nam JS, Kim KR, Park JS. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:108.

28. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride glucose (TyG) index: a surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(5):986–8. DOI: 10.47391/JPMA.22-63
29. Khalaji A, Behnoush AH, Khanmohammadi Sh, et al. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 244. doi: 10.1186/s12933-023-01973-7
30. Lopez-Jaramillo, Patricio et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity.* 2023; 4(1): e23-e3.
31. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25:689–694. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008
32. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 2006;70:1560–1566. doi: 10.1038/sj.ki.5001834
33. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63:818–831. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062
34. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203–206. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017
35. Zechner D, Spitzner M, Bobrowski A, Knapp N, Kuhla A, Vollmar B. Diabetes aggravates acute pancreatitis and inhibits pancreas regeneration in mice. *//Diabetologia.* 2012;55:1526–1534. doi: 10.1007/s00125-012-2479-3
36. Mankad P, James A, Siriwardena AK, Elliott AC, Bruce JIE. Insulin protects pancreatic acinar cells from cytosolic calcium overload and inhibition of plasma membrane calcium pump. *J Biol Chem.* 2012;287:1823–1836. doi: 10.1074/jbc.M111.326272
37. Samad A, James A, Wong J, et al. Insulin protects pancreatic acinar cells from palmitoleic acid-induced cellular injury. *J Biol Chem.* 2014;289:23582–23595. doi: 10.1074/jbc.M114.589440
38. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatology.* 2009;9:252–257. doi: 10.1159/000212091

39. Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4558–4561. doi: 10.3748/wjg.14.4558
40. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1497–1503. doi: 10.1038/ajg.2015.261
41. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008;37:13–22. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
42. Hidalgo NJ, Pando E, Alberti P, Vidal L, Mata R, Fernandez N, et al. Elevated serum triglyceride levels in acute pancreatitis: a parameter to be measured and considered early. *World J Surg.* 2022;46:1758–1767. doi: 10.1007/s00268-022-06533
43. Gurevich V.S., Koziolova N.A., Ezhov M.V. et al. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2022; 1(46): 31-39. Russian (Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., и соавт. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022; 1(46): 31-39).
44. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357(9260):905-910. DOI:10.1016/S0140-6736(00)04209-4.
45. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart J, et al., for the PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022; 387:1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645
46. Jones P.H. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. 10(2): 73–84.
47. Roth E.M. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010. 10(3): 175–186.
48. Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in modern cardiology practice. Krasnoyarsk, 2012. Russian (Гоголашвили НГ, Яскевич РА. Омега-3



полиненасыщенные жирные кислоты в современной кардиологической практике. Красноярск, 2012.)

49. Davidson M.H. et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007. 29(7): 1354–1367.

50. Safi U. Khan, Ahmad N. Lone, Muhammad Shahzeb Khan, Salim S. Virani, Roger S. Blumenthal, Khurram Nasir, Michael Miller, Erin D. Michos, Christie M. Ballantyne, William E. Boden, Deepak L. Bhatt. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2021; 38: 100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997

51. von Eckardstein, C. J. Binder (eds.), *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology 270*, Springer. DOI: 10.1007/164\_2020\_353

52. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3<sup>rd</sup> et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013;112(11):1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.

53. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8; 381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944.

54. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373(5):438–447. DOI: 10.1056/NEJMoa1701329

55. Gouni-Berthold I. The role of antisense oligonucleotide therapy against apolipoprotein-CIII in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2017; Suppl 30:19–27. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.003.

56. D’Erasmus L, Gallo A, Costanzo AD, et al. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2020; 21(14):1675-1684. DOI: 10.1080/14656566.2020.1787380

57. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(8):1408–1415. doi: 10.2337/dc16-0126.

58. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med.* 2017;377(3):222–232

59. Gaudet D, Gipe DA, Porady R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2017; 377(3):296–297. DOI: 10.1056/NEJMc1705994

60. Santos RD, Duell PB, East C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J*. 2015; 36(9): 566–575. doi: 10.1093/eurheartj/ehf549
61. Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S, Morozzi C, Watts GF. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 11;15(11):1389. doi: 10.3390/ph15111389
62. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):193-195. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.091
63. Reiner Ž. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Novel Targets for Anti-atherosclerotic Therapy. *Korean Circ J*. 2018 Dec; 48(12): 1097–1119. doi: 10.4070/kcj.2018.0343
64. Meyers Ch D, Tremblay K, Amer A et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 8. doi: 10.1186/s12944-015-0006-5