Том 13, № 47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Сравнительная эффективность фармакологической и немедикаментозной терапии мономорфной правожелудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

Особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с состояниями тревоги и депрессии

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2025 года

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**
Главные консультанты: **Nathan Wong, Richard Williams**

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»
Том 13, № 47, сентябрь 2025

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.
Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.
Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте.
Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioprogress.ru.

Главный редактор
Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора
Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты
Nathan Wong, США
Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике
Деев А. Д., Россия

Редакционная коллегия
Арабидзе Г.Г., Россия
Васюк Ю.А., Россия
Расулова З.Д., Узбекистан
Митченко Е.И., Украина
Хирманов В.Н., Россия
Цинамдзгвришвили Б. В., Грузия
Якубова Л. В., Беларусь
Adnan A., Турция
Dayi H., Китай
Dusko V., Республика Сербская, Босния и Герцеговина
Kazuaki T., Япония
Maciej B., Польша
Попонина Т. М., Россия
Pekka P. Финляндия
Pranas S., Литва
Seth J. Baum, США
Муркармилов И. Л., Кыргызстан

Ответственный переводчик
Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор
Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:
Адрес редакции:
127106, Россия, Москва,
Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213
Телефон: (+7) 965 236 1600
Официальный вебсайт:
http://www.heart-vdj.com
E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации отправлять по e-mail:
submissions.ihvdj@gmail.com

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайтах Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки: www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation
Volume 13, Number 47, September 2025

The International Heart and Vascular Disease Journal is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.
The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: www.cardioprogress.ru

Editor-in-Chief
Mehman Mamedov, Russia

DeputY editor
Sergey Kanorsky, Russia

Senior Consulting Editors
Nathan Wong, USA
Richard Williams, UK

Statistical Consultant
Alexander Deev, Russia

Editorial board
Arabidze G.G., Russia
Vasyuk Yu.A., Russia
Rasulova Z.D., Uzbekistan
Mitchenko E.I., Ukraine
Khirmanov V.N., Russia
Tsinamdzgvrishvili B.V., Georgia
Yakubova L.V., Belarus
Adnan A., Turkey
Dayi H., China
Dusko V., Republika Srpska, Bosnia and Herzegovina
Kazuaki T., Japan
Maciej B., Poland
Poponina T.M., Russia
Pekka P. Finland
Pranas S., Lithuania
Seth J. Baum, USA
Murkarmilov I. L., Kyrgyzstan

Executive editor
Savchuk E.A., Russia

Executive translator
Ginoyan G., Russia

Contact details:
Editorial Office: Room 213, Building 2, Prospect Gostinichny 6, Moscow 127106, Russia
Tel.: (+7) 965 236 1600
Official website:
http://www.heart-vdj.com
E-mail: editor.ihvdj@gmail.com
Articles for publication should be sent to: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

The Journal is in the List of the leading scitntific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioprogress Foundation

Содержание

Обращение Главного редактора

Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Зуева Ю. С.
Сравнительная эффективность фармакологической и немедикаментозной терапии мономорфной правожелудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Нуриллаева Н. М., Махкамова М. М., Срожидинова Н. З.
Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца

Коваленко Е. В., Белая О. Л., Маркова Л. И., Евдокимов В. В.
Прогностическая роль некоторых биомаркеров у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного COVID-19

Юпатова М. И., Никитина Н. М., Гафурова Л. Р.
Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с анкилозирующим спондилитом

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Попонина Т. М., Репин А. Н., Попонина Ю. С., Гундерина К. И.
Особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с состояниями тревоги и депрессии

Панахова Д. З., Мирзабекова К. Н.
Современные тенденции в гиполипидемической терапии

ОТЧЕТ

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2025 года

Правила для авторов

Contents

3 **Editor's welcome**

4 **International medical review**

LEADING ARTICLE

5 *Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Zueva I. S.*
Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological management of monomorphic right ventricular premature contractions in patients without structural heart disease

ORIGINAL ARTICLES

13 *Nurillaeva N. M., Makhkamova M. M., Srojidinova N. Z.*
The role of metabolic disorders in the formation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary heart disease

21 *Kovalenko E. V., Belaya O. L., Markova L. I., Evdokimov V. V.*
Prognostic value of selected biomarkers in comorbid patients with chronic heart failure after COVID-19

33 *Yupatova M. I., Nikitina N. M., Gafurova L. R.*
Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in patients with ankylosing spondylitis

REVIEW ARTICLES

39 *Poponina T. M., Repin A. N., Poponina Y. S., Gunderina K. I.*
Features of acute coronary syndrome associated with anxiety and depression disorders

46 *Panakhova D. Z., Mirzabekova K. N.*
Modern trends in hypolipidemic therapy

REPORT

59 **2025 ESC Congress HOT LINE sessions: key clinical studies**

64 **Guidelines for authors**

Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, сорок седьмой номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи, а также отчет о важнейших клинических исследованиях, представленных на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов в 2025 году.

В разделе «Передовая статья» представлена оригинальная работа, посвященная оценке эффективности фармакологической терапии и радиочастотной катетерной аблации для лечения мономорфной правожелудочковой экстрасистолии в зависимости от выявления предикторов аритмогенной кардиомиопатии у пациентов без структурных изменений сердца. В исследование было включено 452 пациента, длительность наблюдения за ними составила до 5 лет. По мнению авторов, у пациентов без структурных изменений сердца с ранней монотопной правожелудочковой экстрасистолией без регистрации предикторов аритмогенной кардиомиопатии, наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты I класса, а с мономорфной правожелудочковой экстрасистолией и выявленными предикторами аритмогенной кардиомиопатии – радиочастотная катетерная аблация.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье проведено сравнение уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии и отсутствии метаболически ассоциированной жировой болезни печени. В исследование включено 50 пациентов с диагнозом ИБС, разделённые на две равные группы: 25 пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и 25 без нее. Результаты свидетельствуют, что требуется персонализированный подход к лечению пациентов с ИБС и метаболически ассоциированной жировой болезнью с акцентом на коррекцию метаболических нарушений для снижения уровня асимметричного диметиларгинина. Во второй статье было показано, что применение N-концевого пропептида натрийуретического пептида B-типа, цистатина C и галектина-3 в составе многофакторной модели позволяет более эффективно прогнозировать развитие декомпенсации сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у перенесших COVID-19 больных с хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. В третьей работе авторы свидетельствуют, что артериальная гипертензия (АГ) у больных со спондилоартритами может протекать субклинически. Около половины пациентов, отрицающих наличие у себя АГ, страдали маскированной АГ, из них ровно половина имела нарушение суточного профиля АД. Для раннего выявления АГ у пациентов с анкилозирующим спондилитом необходимо выполнение суточного мониторирования АД.

В разделе «Обзорные статьи» рассматриваются две работы. В первой статье авторы утверждают, что психологические и фармакологические вмешательства могут иметь положительный эффект и их следует рассматривать для пациентов с острым коронарным синдромом с депрессией, тревогой и стрессом. Перед выпиской всем пациентам рекомендуется оценить наличие психических расстройств с использованием валидизированных опросников и консультации психиатра при необходимости. Во второй статье представлены данные о новых гиполипидемических препаратах. Бемпедоевая кислота (ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы) становится перспективным методом лечения пациентов, имеющих в анамнезе непереносимость статинов. Икозапент этила, этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты в высоких дозах благоприятно воздействует на состояние сердечно-сосудистой системы.

Традиционно приводится краткий отчет важнейших клинических исследований, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2025 года.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

М.Н. Мамедов,
главный редактор журнала,
президент Фонда «Кардиопрогресс»

Обзор зарубежных медицинских новостей

Ученые из Шотландии провели исследование, согласно которому, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), трехмесячный курс двойной антитромбоцитарной терапии показал сопоставимые результаты с традиционным 12-месячным лечением. При этом была снижена смертность и отмечен низкий риск кровотечений.

Анализ показал, что смертность от всех причин составила 2,7 % в группе трехмесячного лечения и 3,4 % — в группе 12-месячного. Различий в частоте сердечно-сосудистой смертности и нефатального ИМ не наблюдалось.

Авторы пришли к выводу, что трехмесячная двойная антитромбоцитарная терапия после ИМ может быть безопасной альтернативой 12-месячному лечению. Такой подход снижает риск кровотечений и не уступает по эффективности в предотвращении рецидивов, что может быть учтено при создании будущих клинических рекомендаций.

По данным портала ESC

Эксперты представили научное заявление о влиянии психологического дистресса на прогноз у пациентов после инфаркта миокарда. В документе рассмотрены механизмы развития нарушений, их связь с сердечно-сосудистым риском, а также даны рекомендации по диагностике и лечению.

Анализ показал, что депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство и хронический стресс после инфаркта миокарда существенно повышают риск повторных сердечно-сосудистых событий и смертности. По данным реестра SWEDEHEART у 21 % пациентов наблюдался стойкий эмоциональный дистресс, что увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти на 46 %.

Данные многочисленных исследований показывают, что депрессия после инфаркта удваивает вероятность повторных сердечно-сосудистых событий.

По данным журнала Circulation

Специалисты из международной исследовательской группы провели систематический метаанализ терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пациентов с ревматоидным артритом.

Анализ показал, что прием ингибиторов ФНО-α ассоциирован со значительным повышением риска серьезных инфекций (отношение шансов=1,63). При этом терапия снижала риск сердечно-сосудистых событий на 40 %, а инфаркта миокарда — на 25 %.

Авторы заключили, что терапия ингибиторами ФНО-α у пациентов с ревматоидным артритом сопряжена с высоким риском проявлений инфекций, но может снижать вероятность сердечно-сосудистых событий и улучшать показатели метаболического синдрома.

По данным журнала The Lancet

Ученые из Франции выявили, что назначение бета-блокаторов после инфаркта миокарда не оказывает влияния на частоту смерти, повторного заболевания или госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

В исследовании приняли участие 8,5 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка выше 40 %, которые перенесли инфаркт миокарда.

Анализ показал, что за 3,7 года наблюдения неблагоприятный исход выявили у 316 человек из группы бета-блокаторов (22,5 события на 1000 пациенто-лет) и у 307 человек, которые не получали такие препараты (21,7 события на 1000 пациенто-лет).

Исследователи отметили, что при назначении препаратов этой группе пациентов следует учитывать полученные результаты исследований.

По данным журнала NEJM

Исследователи из США проанализировали роль липопротеина(а) как биомаркера риска внекоронарных атеросклеротических осложнений.

Анализ показал, что повышение уровня липопротеина(а) на 75 нмоль/л ассоциировалось с увеличением риска развития заболевания периферических артерий в 1,18 раза и стеноза сонной артерии — в 1,17 раза. У пациентов с уже имеющимся заболеваниями периферических артерий риск развития серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей при высоком уровне липопротеина(а) повышался в 1,57 раза.

Таким образом, данное исследование показывает, что липопротеин(а) является значимым независимым маркером риска развития и прогрессирования внекоронарного атеросклеротического заболевания.

По данным журнала Circulation

Ученые из Кореи провели исследование с участием 241 924 взрослых, согласно которому увеличение совокупного балла по шкале CVH (Life's Essential 8) на 100 баллов в год в возрасте от 30 до 40 лет было связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых и почечных событий в среднем возрасте на 34 % и 35 % соответственно.

Результаты показывают, что высокий кумулятивный показатель CVH (баллы × годы) может служить полезной целью для первичной профилактики.

По данным журнала JAMA Cardiology

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, №47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Сравнительная эффективность фармакологической и немедикаментозной терапии мономорфной правожелудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Зуева Ю. С.

ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Олесин Александр Иосифович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Зуева Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1685-6300

В настоящее время у пациентов без структурных изменений сердца (СИС) основным методом лечения мономорфной правожелудочковой экстрасистолии (ПЖЭ) является использование медикаментозной антиаритмической терапии и радиочастотной катетерной аблации (РЧА).

Цель исследования – оценка эффективности фармакологической и немедикаментозной терапии, представленной РЧА, для лечения мономорфной ПЖЭ в зависимости от выявления предикторов аритмогенной кардиомиопатии (ПАК) у пациентов без СИС.

Материалы и методы. Наблюдалось 452 пациента без СИС с частой мономорфной ПЖЭ (в среднем 23529±561 преждевременных желудочковых комплексов в сутки) в возрасте от 16 до 39 лет. При электрокардиографии, помимо общепринятых параметров, анализировались такие ПАК как: максимальный индекс внутреннего отклонения ПЖЭ, продолжительность комплекса QRS ПЖЭ и т.д. Длительность наблюдения за пациентами составила до 5 лет.

Результаты. У 95,13 % из них регистрировалась ранняя монотопная ПЖЭ без ПАК. У этих пациентов забо-

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7(921) 329-5292. E-mail: olesin58@mail.ru

леваний кардиоваскулярной системы не наблюдалось, а наиболее эффективными антиаритмическими препаратами для устранения вентрикулярной эктопии оказались средства I класса. В дальнейшем 15,71 % пациентов по разным причинам отказались длительно проводить лечение противоаритмическими препаратами и применять РЧА. Остальные пациенты продолжали принимать антиаритмические средства. У 95,28 % пациентов с ранней монотопной ПЖЭ без регистрации ПАК продолжительность фармакологической антиаритмической терапии, используемой по принципу «терапевтической достаточности», составила в среднем 11,1 ± 0,3 месяцев от начала наблюдения, что высоко коррелировало с длительностью наблюдения за пациентами, получавшими кардиопротективную терапию (r = 0,89). У 4,87 % пациентов при регистрации мономорфной ПЖЭ с ПАК наблюдалось отсутствие эффекта антиаритмической терапии и/или развитие клинически выраженной сердечной недостаточности: им для устранения вентрикулярной эктопии была проведена РЧА. У всех пациентов после этой процедуры ПЖЭ купировалась, а у 85,71 % из них внеочередные желудочковые комплексы не рецидивировали на протяжении всего периода наблюдения.

Заключение. У пациентов без СИС с ранней монотопной ПЖЭ, без регистрации ПАК, наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты I класса, а с мономорфной ПЖЭ и выявленными ПАК – РЧА.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, индивидуализация антиаритмической терапии, медикаментозное лечение, радиочастотная катетерная аблация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 19.06.2025
Принята: 01.08.2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Зуева Ю. С. Сравнительная эффективность фармакологической и немедикаментозной терапии мономорфной правожелудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):5-12. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-5-12

Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological management of monomorphic right ventricular premature contractions in patients without structural heart disease

Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Zueva I. S.

Federal State Budget Institution of Higher Education "North-Western State Medical University Named After I.I Mechnikov" Under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

AUTHORS

Alexander I. Olesin, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, Federal State Budget Institution of Higher Education "North-Western State Medical University Named After I.I Mechnikov" Under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Irina V. Konstantinova, MD, PhD, Federal State Budget Institution of Higher Education "North-Western State Medical University Named After I.I Mechnikov" Under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Natalya N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, Federal State Budget Institution of Higher Education "North-Western State Medical University Named After I.I Mechnikov" Under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Iuliia S. Zueva, MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, Federal State Budget Institution of Higher Education "North-Western State Medical University Named After I.I Mechnikov" Under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1685-6300

To date, antiarrhythmic medication and radiofrequency ablation (RFA) are the primary methods of right ventricular premature contractions (PVCs) management in patients without structural heart disease (SHD).

Aim of the study. The aim of the study was to evaluate the efficacy of pharmacological and non-pharmacological (RFA) strategies of monomorphic right ventricular PVCs management, depending on the identification of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) predictors in patients without SHD.

Methods. In this study, 452 patients with high frequency of PVCs (mean 23529±561 PVCs per day) and without SHD aged 16-39 were observed. In addition to the basic parameters, such ACM predictors as the QRS complex maximum intrinsicoid deflection index, QRS complex duration, etc. were electrocardiographically assessed. The observation period was 5 years.

Results. In 95.13% of patients the early monotopic right ventricular PVCs without ACM predictors were diagnosed. No cardiovascular diseases developed in these patients, and Class I antiarrhythmic drugs were the most effective at suppressing ventricular ectopy. In this group, 15.71% of the patients declined the long-term antiarrhythmic therapy or RFA. The rest of the group continued pharmacologic therapy. In 95.28% of patients with the early monotopic right ventricular PVC without registered ACM predictors, the duration of antiarrhythmic therapy, according to the "therapeutic sufficiency" principle, was 11.1 ± 0.3 months from the beginning of the period of observation. This duration highly correlated (r = 0.89) with the observation period of patients receiving cardioprotective therapy (n). In 4.87% of patients with registered right ventricular PVC with ACM predictors, no effect of antiarrhythmic therapy was observed and/or clinically significant heart failure developed. These patients underwent RFA for ventricular ectopy management. In all patients of this subgroup RFA induced remission and in 85.71% of them remained free of PVC recurrence throughout the entire follow-up period.

Conclusion

Patients with the early monotopic right ventricular PVCs, without SHD and any ACM predictors treatment with Class I antiarrhythmics was the most effective, while in patients with monomorphic right ventricular PVCs and ACM predictors, RFA was the effective therapeutic option.

Keywords: Premature ventricular contractions, antiarrhythmic therapy personalization, pharmacologic treatment, radiofrequency ablation.

Conflict of interests: none declared.

Accepted: 19.06.2025
Recieved: 01.08.2025

For citation: Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Zueva I. S. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological management of monomorphic right ventricular premature contractions in patients without structural heart disease. 2025. 13(47):5-12. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-5-12

Список сокращений

ЛО ПДИкор. ПЖЭ	— линейное отклонение корригированного предэктопического интервала правожелудочковой экстрасистолии
МИВОпжэ	— максимальный индекс внутреннего отклонения правожелудочковой экстрасистолии
ОШ	— отношение шансов
ПАК	— предикторы аритмогенной кардиомиопатии
ПДИкор. ПЖЭ	— корригированный предэктопический интервал правожелудочковой экстрасистолии
ПЖЭ	— правожелудочковая экстрасистолия
РЧА	— радиочастотная катетерная аблация
РПД	— ранняя постдеполяризация
СИС	— структурные изменения сердца
ЭКГ	— электрокардиография
QRSпжэ, QRSср., QRSпжэ/QRSср.	— продолжительность комплекса QRS правожелудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение
QTср.	— продолжительность интервала QT синусового ритма

Введение

У пациентов без структурных изменений сердца (СИС) в большинстве случаев наблюдается прогностически благоприятное течение мономорфной правожелудочковой экстрасистолии (ПЖЭ), за исключением развития депрессии сократительной способности миокарда при выявлении частых вентрикулярных эктопий [1, 2]. Несмотря на использо-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-5-12

вание различных методов картирования сердца, позволяющих определить источник преждевременных желудочковых комплексов, их применение у пациентов без СИС не всегда позволяет верифицировать механизм развития ПЖЭ, в частности, дифференцировать между триггерной активностью и механизмом *re-entry* [3, 4]. Проведенные ранее клинико-экспериментальные исследования показали, что ранняя монотопная ПЖЭ у пациентов без СИС в отсутствие электрокардиографических (ЭКГ) предикторов аритмогенной кардиомиопатии (ПАК), таких как продолжительность комплекса QRS ПЖЭ (QRSпжэ) и синусового ритма (QRSср.), их соотношения (QRSпжэ/QRSср.), определение максимального индекса внутреннего отклонения ПЖЭ (МИВОпжэ), вариабельности корригированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии (ПДИкор. ПЖЭ) путем оценки его линейного отклонения (ЛО) и т.д., в большинстве случаев вызвана механизмом ранней постдеполяризации (РПД) при преимущественно доброкачественном ее течении, причем при проспективном наблюдении у этих пациентов патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдались [5].

В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о эффективности применения фармакологической и немедикаментозной терапии, представленной, в частности, радиочастотной катетерной аблацией (РЧА), а также о естественном течении ранней монотопной ПЖЭ у пациентов без СИС, преимущественно обусловленной механизмом РПД, например, при отказе применения противоаритмической терапии для устранения вентрикулярной эктопии.

Цель исследования — оценка эффективности фармакологической и немедикаментозной терапии, представленной РЧА, для лечения мономорфной ПЖЭ в зависимости от выявления ПАК у пациентов без СИС.

Материалы и методы

Наблюдалось 452 пациента без СИС с мономорфной ПЖЭ IV–V классов, согласно классификации M. Rayn [6], в возрасте от 16 до 39 лет (в среднем 22,1±0,1 лет). Критериями включения стали: регистрация синусового ритма, отсутствие СИС, в том числе подтвержденное после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию желудочковых аритмий, а также путем использования различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, эхокардиографии и контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, наличие субъективного ощущения аритмии, фракции выброса левого желудочка ⩾ 54 %, информированного согласия пациента на проведение исследования и лечения (описаны ранее) [5, 7].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили мониторирование ЭКГ в течение 24–72 часов и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, а также определение топической локализации преждевременных желудочковых комплексов, сопоставление продолжительности ПДИ ПЖЭ к QT синусового ритма (QTср.), определялось ЛО ПДИкор. ПЖЭ, продолжительность комплекса QRSпжэ и QRSср., их соотношение, максимальный индекс внутреннего отклонения правожелудочковой экстрасистолии (МИВОпжэ) описаны ранее [5, 9]. За патологические величины МИВОпжэ, продолжительности комплекса QRSпжэ и соотношения QRSпжэ/QRSср. принимались значения ⩾ 0,5 ед., ⩾ 150 мс и ⩾ 1,5 ед. соответственно [2, 5]. Монотопные внеочередные желудочковые комплексы определялись при ЛО ПДИкор.ПЖЭ < 10 м/с [3].

Выбор антиаритмической терапии вентрикулярной эктопии проводился по данным суточного мониторирования ЭКГ, в том числе на основании выделения потенциально эффективных противоаритмических средств I–III классов, используемых в среднетерапевтических дозах [3]. Вначале применялись препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, причем в последнюю очередь, при необходимости, использовался амиодарон. Объем и характер терапии антиаритмическими препаратами, критерии эффективности противоаритмического лечения вентрикулярных эктопий описаны ранее [5, 6]. При проведении медикаментозной терапии применялся принцип «терапевтической достаточности», то есть каждые 3–6 месяцев антиаритмические препараты отменялись: при возникновении ПЖЭ использованная противоаритмическая фармакотерапия вновь возобновлялась, а в случае отсутствия внеочередных желудочковых комплексов отменялась [5, 8]. При отсутствии эффекта моно- и комбинированной антиаритмической терапии, а также при развитии депрессии сократительной функции сердца при отказе от долговременного применения противоаритмических препаратов методом

выбора лечения ПЖЭ у пациентов без СИС стало использование РЧА [2, 3, 5].

Продолжительность наблюдения пациентов после включения в исследование составила 5 лет. Все исследования, включая оценку состояния пациентов и регистрацию ЭКГ, проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ — не реже 1 раза в 3–4 месяца.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин (M±m), 95 % доверительного интервала средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^2. Выявление p<0,05 было статистически значимым. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Гаусса, использовалась линейная парная и ранговая корреляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, сопоставление количественных и качественных бинарных переменных оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ).

Результаты

У пациентов без СИС, включенных в исследование, количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 11256 до 39798 (в среднем 23529±561 ПЖЭ в сутки), причем у 384(84,96 %) — было выявлено 15 % и более вентрикулярных эктопий от общего количества желудочковых комплексов, а у 98(21,68 %) — неустойчивая желудочковая тахикардия.

У 356 (78,76 %) пациентов наиболее эффективным для устранения ПЖЭ оказался этацизин, у 58 (12,83 %) — аллапинин, у 23(5,09 %) — пропафенон, у 9 (2,00 %) — препараты II класса, у остальных — 6 (1,32 %) — соталол.

71 (15,71 %) пациент по разным причинам отказался длительно применять противоаритмические препараты, в частности, из-за развития головной боли, головокружения, диплопии, тошноты, запоров или диареи, аллергических реакций, финансовых проблем и т. д. Больным проводилась кардиопротективная терапия, включающая такие кардиометаболические средства как препараты калия, полиненасыщенные жирные кислоты и т. д. У 4 (5,63 %) из этих пациентов через 6–8 месяцев от начала наблюдения для устранения вентрикулярной эктопии была использована РЧА в связи с развитием депрессии насосной функции сердца, проявляющейся клинически выраженной сердечной недостаточностью. Остальным 381 (84,29 %) пациентам продолжен прием антиаритмических препаратов. У 18 (4,72 %) из них через 7–14 месяцев (в среднем — 10,8 ± 0,9 месяцев) после начала терапии из-за неэффективности фармакологической противоаритмической терапии, включающей применения препаратов I–III классов, а также их комбинации, была проведена РЧА.

Все пациенты были распределены на две группы. В I группу вошло 430 (95,13 %) пациентов, использующих для устранения ПЖЭ медикаментозную терапию, а остальные были включены во II группу: им для купирования вентрикулярной эктопии была проведена РЧА. I группа была разделена на две подгруппы. В Ia подгруппу вошло 67 (15,58 %) пациентов: им для лечения ПЖЭ применялись кардиометаболические средства, то есть на этой группе изучалось «естественное течение» правожелудочковой вентрикулярной эктопии у пациентов без СИС. В Iб подгруппу было включено 363 (84,42 %) пациентов: им для устранения ПЖЭ была использована фармакологическая антиаритмическая терапия.

У всех пациентов Ia и Iб подгрупп наблюдалась ранняя монотопная ПЖЭ без патологических значений ПАК, причем достоверного различия изучаемых показателей у пациентов этих подгрупп между собой выявлено не было (табл. 1). Во II группе все показатели, отражающие ПАК ПЖЭ, были достоверно больше в сравнении с Ia, Iб подгруппами. Достоверного изменения остальных изучаемых показателей между Ia, Iб в сравнении со II группой на наблюдалось.

У 32 (47,76 %) пациентов Ia подгруппы положительный клинический эффект наблюдался через 3–9 месяцев (в среднем 6,2 ± 0,5 месяцев), у остальных — через 10–23 месяцев (в среднем 16,3 ± 0,8 месяцев). У всех пациентов этой подгруппы количество ПЖЭ уменьшилось в среднем на 92 % в сравнении с исходными данными.

У 178 (49,04 %) пациентов Iб подгруппы продолжительность антиаритмической терапии, используемой по принципу «терапевтической достаточности», составила от 4 до 10 месяцев (в среднем 6,7 ± 0,2 месяцев), у остальных — от 11 до 21 месяцев (в среднем 16,7 ± 0,5 месяцев) от начала наблюдения, что высоко коррелировало с продолжительностью наблюдения пациентов Ia подгруппы (r = 0,89).

У всех пациентов II группы непосредственно после проведения РЧА ПЖЭ купировалась. У 16 (72,73 %) пациентов этой группы положительный эффект РЧА наблюдался в течение всего периода наблюдения, у 6 (27,27 %) — ПЖЭ рецидиви-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-5-12

Таблица 1

ЭКГ показатели ЖЭ у пациентов Iа, Iб подгрупп и II группы

Группы пациентов Показатели	Iа подгруппа n = 67	Iб подгруппа n = 363	II группа n = 22
ПДИпжэ/QTср., ед.	1,26±0,01 (1,18–1,36)	1,25±0,01 (1,14–1,36)	1,75±0,12 (1,22±2,32)*♦
ЛО ПДИкор. ПЖЭ, м/с	8,62±0,08 (7,97–9,26)	8,61±0,01 (8,12–9,14)	82,35±10,51 (39–126)*♦
МИВОпжэ, ед. (ПЗ ⩾ 0,5 ед)	0,41±0,01 (0,31–0,52)	0,42±0,01 (0,32–0,53)	0,58±0,01 (0,44–0,71)*♦†
Продолжительность комплекса QRSпжэ, м/с (ПЗ ⩾ 150 м/с)	137±1 (125–152)	138±1 (122–154)	179±5 (145–212)*♦†
QRSпжэ/QRSср., ед. (ПЗ ⩾ 1,5 ед.)	1,38±0,01 (1,24–1,53)	1,39±0,01 (1,22–1,56)	1,88±0,07 (1,46–2,23)*♦†
Количество ПЖЭ за сутки наблюдения	23787±1235 (11657–35875)	23423±531 (14856–31987)	24787±2456 (14678–36784)

Примечание. ПЗ пациентов ПЖЭ патологические значения показателей; * — достоверное различие показателей с Iа подгруппой, ♦ — с Iб подгруппой, † — с ПЗ показателей (при p < 0,05).

ровала через 2 года после аблации и была купирована при проведении повторной РЧА, причем при рецидивировании морфология преждевременных желудочковых комплексов была сходна с исходной. У 8 (36,36 %) пациентов этой группы была выполнена эндомиокардиальная биопсия: у них был выявлен миокардитический кардиосклероз. Положительный эффект РЧА высоко коррелировал с МИВОпжэ ⩾ 0,5 ед. (ОШ = 15,4), продолжительностью комплекса QRSпжэ ⩾ 150 мс (ОШ = 12,9), соотношением QRSпжэ/QRSср. ⩾ 1,5 ед. (ОШ = 9,6).

У всех пациентов I группы на протяжении всего периода наблюдения заболеваний кардиоваскулярной системы выявлено не было.

Обсуждение

В настоящее время известно, что у от 3 % до 5 % пациентов без СИС молодого возраста, как правило, до 40 лет, выявляется частая мономорфная ПЖЭ, протекающая в большинстве случаев доброкачественно [2, 3]. У пациентов без СИС основанием для проведения антиаритмической терапии мономорфной ПЖЭ является наличие субъективного ее ощущения, выявление 15 % и более вентрикулярных эктопий от общего количества желудочковых сокращений, причем при отказе от приема медикаментозной противоаритмической терапии или отсутствии эффекта ее использования, методом выбора устранения внеочередных желудочковых комплексов является РЧА [1–3].

Наблюдалось 452 пациента без СИС с частой мономорфной ПЖЭ (в среднем — 23529±561 преждевременных желудочковых комплексов в сутки) в возрасте от 16 до 39 лет. У 95,13 % из них регистрировалась ранняя монотопная ПЖЭ без ПАК.

Клинико-экспериментальные исследования показали, что ранняя монотопная ПЖЭ у пациентов без СИС без ПАК большинстве случаев обусловлена механизмом РПД [5].

Основой развития механизма РПД является повышение мембранного потенциала кардиомиоцитов до уровня между от 40 мВ до –10 мВ в результате, например, угнетения или задержки инактивации системы натриевых каналов, что приводит к возникновению спонтанных потенциалов действия [10, 11]. Этот феномен может быть вызван в эксперименте из-за воздействия различных токсических ядов, например, аконитина, а у человека в результате «оксидативного стресса», других местных метаболических нарушений функции миокардиоцитов [10, 11]. Для устранения вентрикулярной эктопии, обусловленной механизмом РПД, наиболее эффективны противоаритмические препараты I класса [12].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании: у 78,76 % пациентов наиболее эффективным оказался этацизин, у 12,83 % — аллапинин, у 5,09 % — пропафенон.

15,71 % пациентов по разным причинам отказались использовать пролонгированную противоаритмическую фармакотерапию, а остальным было продолжено лечение антиаритмическими препаратами.

Основанием для применения антиаритмической терапии у пациентов без СИС с ранней монотопной ПЖЭ, помимо предупреждения развития «аритмогенной кардиомиопатии», является, тот факт, что сама частая вентрикулярная эктопия, возможно, через повышение симпатической активности, диссинхронизацию работы желудочков и других факторов, способствует индукции нарушения метаболизма в миокарде сердца, вплоть до формирования эктопического очага [13–15].

У пациентов без СИС при использовании кардиопротективной терапии положительный кли-

нический эффект наблюдался в среднем через 11,8 ± 0,7 месяцев: количество ПЖЭ уменьшилось в среднем на 92% в сравнении с исходными данными. Продолжительность фармакологической антиаритмической терапии у пациентов без СИС, используемой по принципу «терапевтической достаточности», составила в среднем 11,1 ± 0,3 месяцев от начала наблюдения, что высоко коррелировало с длительностью наблюдения за пациентами, получавших кардиопротективную терапию (r = 0,89).

У пациентов без СИС возникновение ранней монотопной ПЖЭ без ПАК, как правило, вызванной триггерными механизмами, в частности РПД, отражает обратимый характер дисфункции кардиомиоцитов [1, 5, 6], что подтверждается результатами настоящего исследования: у этих пациентов на протяжении всего периода наблюдения патологии кардиоваскулярной системы выявлено не было.

У 4,87% пациентов без СИС с мономорфной ПЖЭ и ПАК, отказавшихся принимать медикаментозные противоаритмические препараты, из-за развития клинических проявлений сердечной недостаточности и/или неэффективности фармакологической противоаритмической терапии через 6–14 месяцев от начала наблюдения для устранения вентрикулярной эктопии была использована РЧА.

Эффективность РЧА, используемой, например, при отказе от длительного приема противоаритмических препаратов или отсутствии эффекта их использования, непосредственно сразу после выполнения процедуры составляет 80–90% [1–3], а по некоторым данным достигает практически 100% [14, 15].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

Развитие мономорфной ПЖЭ с ПАК у пациентов без СИС, вероятно, вызвано за счет формирования мелкоточечных участков фиброза или кардиосклероза, не верифицируемых, как правило, при общепринятых методах исследования, обуславливающих формирование внеочередных желудочковых комплексов, возможно, за счет индукции эктопического очага или механизма *re-entry* [10–12]. Кроме того, ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что выявление ПАК у пациентов без СИС с преждевременными желудочковыми сокращениями свидетельствует об органической причине развития аритмии и являются одним из факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы [5].

Это положение косвенно подтверждается результатами настоящего исследования. У 72,73% положительный эффект РЧА наблюдался в течение всего периода наблюдения; он высоко коррелировал с выявлением ПАК. У 36,36% из этих пациентов была выполнена эндомиокардиальная биопсия: у них был выявлен миокардитический кардиосклероз. У 27,27% пациентов с ПЖЭ рецидивировала через 2 года после аблации и была купирована при проведении повторной РЧА, причем при рецидивировании морфология преждевременных желудочковых комплексов была сходна с исходной.

Заключение

У 94,37% пациентов без СИС, отказавшихся применять антиаритмические препараты для устранения ранней монотопной ПЖЭ, при использовании кардиопротективной терапии положительный клинический эффект наблюдался в среднем через 11,8 ± 0,7 месяцев: у этих пациентов количество внеочередных желудочковых комплексов уменьшилось в среднем на 92% в сравнении с исходными данными. У 95,28% пациентов без СИС продолжительность фармакологической антиаритмической терапии ранней монотопной правожелудочковой вентрикулярной эктопии, используемой по принципу «терапевтической достаточности», высоко коррелировало с длительностью наблюдения за пациентами, получавшими кардиопротективную терапию (r = 0,89). Мономорфная ПЖЭ с ПАК у пациентов без СИС является предиктором отсутствия эффекта медикаментозной противоаритмической терапии и/или развития клинически выраженной сердечной недостаточности, причем методом выбора устранения вентрикулярной эктопии является РЧА: после проведения этой процедуры у 72,73% пациентов внеочередные желудочковые комплексы купировались и не рецидивировали на протяжении всего периода наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Scorza R, Jonsson M, Corander JM et al. Prognostic impact of morphology and duration of premature ventricular contractions in a population without structural heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2023;28(4):e13067. DOI: 10.1111/anec.13067
2. Lavallaz JF, Mézier J, Mertz L et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2023;66(5):1145-1163. DOI: 10.1007/s10840-022-01421
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europ. Heart J. 2022;43(40):3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
4. Muser D, Tritto M, Mariani MV et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. Diagnostics, 2021;11(10):1840. DOI: 10.3390/diagnostics11101840
5. Olesin AI, Konstantinova IV, Tyuteleva NN et al. Clinical evaluation to identify the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with ventricular extrasystoles without structural heart changes. Clinical and experimental study. International Heart and Vascular Disease Journal. 2023. 11(40):28-38. Russian (Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н. и др. Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца. Клинико-экспериментальное исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023; 11(40):28-38). DOI:10.24412/2311-1623-2023- 40-28-38
6. Libby P, Bonow RO, Mann DL et al. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 12th ed., Elsevier Science, 2021. 2032 p.
7. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2020;57(1):5–26. DOI: 10.1007/s10840-019-00655-3
8. Tsaregorodtsev DA, Sokolov AV, Vasyukov SS et al. Treatment for ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease: from guidelines to clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv. 2017;89(12):157-164. Russian (Царегородцев Д. А., Соколов А. В., Васюков С. С. и др. Лечение желудочковых аритмий при отсутствии структурной патологии сердца: от рекомендаций к клинической практике. Терапевтический архив. 2017;89(12):157-164). DOI: 10.17116/terarkh20178912157-164
9. Yamada T Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2019;30(11):2603-2617. DOI: 10.1111/jce.14152
10. Callans DJ Josephson`s Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
11. Welcome MOW, Dogo D, Mastorakis NE Cellular mechanisms and molecular pathways linking bitter taste receptor signalling to cardiac inflammation, oxidative stress, arrhythmia and contractile dysfunction in heart diseases. Review Inflammopharmacology. 2023;31(1):89-117. DOI: 10.1007/s10787-022-01086-9
12. Joukar S A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. Lab. Anim. Res. 2021;37(1):25-33. DOI: 10.1186/s42826-021-00102-3
13. Kantharia BK, Shah AN Are antiarrhythmic agents indicated in premature ventricular complex-induced cardiomyopathy and when? J Cardiovasc Electrophysiol. 2024;35(3):574-582. DOI: 10.1111/jce.16055.
14. Shen X, Zhu X, Zuo L, Liu X, Qin M Mechanisms and Risk Factors for Premature Ventricular Contraction Induced Cardiomyopathy. Rev. Cardiovasc. Med. 2023;24(12):353-365. DOI: 10.31083/j.rcm2412353
15. Pundi K, Marcus MG Predictors and possible mechanisms of premature ventricular contraction induced cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2024;35(3):569-573. DOI: 10.1111/jce.16070

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, № 47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца

Нуриллаева Н. М.[1], Махкамова М. М.[1], Срожидинова Н. З.[2]

[1] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан.
[2] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры «Внутренние болезни в семейной медицине и основы превентивной медицины № 1», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-5520-675X

Махкамова Мунисахон Мажидовна*, докторант кафедры «Внутренние болезни в семейной медицине и основы превентивной медицины № 1», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-2658-6148

Срожидинова Нигора Зайнутдиновна, д-р мед. наук, зав. лаборатории кардиодиабета и метаболических нарушений, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-4740-2790

Цель исследования — сравнить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии и отсутствии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), а также оценить возможную связь АДМА с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с диагнозом ИБС, разделённые на две равные группы: 25 пациентов с МАЖБП и 25 без МАЖБП. Диагноз ИБС установлен на основании клинических данных, электрокардиограммы и коронарографии. Диагноз МАЖБП подтверждён с использованием ультразвукового исследования печени. Уровень АДМА определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови.

Результаты. Средний возраст в группе с МАЖБП составил 54,2 года, а в группе без МАЖБП — 53,8 года. Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с МАЖБП был значительно выше (32,8 кг/м²) по сравнению с группой без МАЖБП (27,1 кг/м², $p<0,01$). Артериальная гипертензия встречалась у 80 % пациентов с МАЖБП и у 48 % пациентов без МАЖБП ($p < 0,05$). Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) был диагностирован у 52 % пациентов с МАЖБП и у 20 % пациентов без МАЖБП ($p < 0,05$). Уровень АДМА у пациентов с МАЖБП был значительно выше (165,85±24,27 нг/мл), чем у пациентов без сопутствующей МАЖБП (129,44±20,22 нг/мл, $p<0,001$). Кроме того, наличие трёх и более метаболических критериев (например, ожирения, гипертензии, СД)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +99 (897) 713-1320. E-mail: md_munisakhon@mail.ru

ассоциировалось с ещё более высоким уровнем АДМА (190±20 нг/мл).
Заключение. Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов с ИБС и МАЖБП, с акцентом на коррекцию метаболических нарушений для снижения уровня АДМА.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, асимметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 29.06.2025
Принята: 06.08.2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Нуриллаева Н. М., Махкамова М. М., Срожидинова Н. З. Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):13-20. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

The role of metabolic disorders in the formation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary heart disease

Nurillaeva N. M.[1], Makhkamova M. M.[2], Srojidinova N. Z.[2]

[1] Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.
[2] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan.

AUTHORS

Nargiza M. Nurillaeva, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases in Family Medicine No. 1 with the basics of preventive medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-5520-675X
Munisakhon M. Makhkamova, Doctoral student of the Department of Internal Diseases in Family Medicine No. 1 with the basics of preventive medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-2658-6148
Nigora Z. Srojidinova, PhD, MD, Head of the Laboratory of Cardiodiabetes and Metabolic
Disorders, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-4740-2790

The aim of the study was to compare levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with coronary heart disease (CHD) in the presence or absence of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) and assess the possible association between ADMA and metabolic disorders.
Methods. The study included 50 patients with CHD, divided into two equal groups: 25 patients with MASLD and 25 patients without MASLD. The CHD was diagnosed based on clinical, electrocardiographic, and coronarographic data. MASLD was diagnosed using liver ultrasound. ADMA levels were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of the blood serum sample.
Results. The mean age in the MASLD group was 54.2 years, and in the group without MASLD, it was 53.8 years. The mean body mass index (BMI) of patients with MASLD was significantly higher (32.8 kg/m²) than that of patients without MASLD (27.1 kg/m², p<0.01). Arterial hypertension was present in 80% of MASLD patients and 48% of patients without MASLD (p<0.05). Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was diagnosed in 52% of MASLD patients and 20% of patients without MASLD (p<0.05). ADMA levels in patients with MASLD were significantly higher (165.85 ± 24.27 ng/mL) than in patients without MASLD (129.44 ± 20.22 ng/mL, p<0.001). Moreover, the presence of three or more metabolic criteria (e.g., obesity, arterial hypertension, and diabetes mellitus) was associated with even higher ADMA levels (190 ± 20 ng/mL).
Conclusion. The obtained data confirm the necessity of a personalized approach to treating patients with CHD and MASLD, focusing on the correction of metabolic disorders to reduce ADMA levels.
Keywords: coronary heart disease, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, insulin resistance

Conflict of interest: none declared.

Accepted: 29.06.2025
Recieved: 06.08.2025

For citation: Nurillaeva N. M., Makhkamova M. M., Srojidinova N. Z. The role of metabolic disorders in the formation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary heart disease. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2025. 13(47):13-20. DOI: 10.24412/2311–1623-2025-47-13-20

Список сокращений

АДМА — асимметричный диметиларгинин
АГ — артериальная гипертензия
ДДАГ — диметиларгинин-диметилгидролаза
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
КАГ — коронарография
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФК — функциональный класс
ФР — факторы риска

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ИБС, ежегодно уносят жизни около 17,9 млн человек, что составляет приблизительно 32 % всех случаев смертности. На долю ИБС приходится более 7 млн смертей ежегодно[1]. Согласно отчету Европейского общества кардиологов, ИБС занимает первое место среди причин смертности в Европе [2], отвечая за 38 % всех случаев смерти от ССЗ.

ССЗ продолжают оставаться одной из главных причин смертности и инвалидизации в Узбекистане. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в структуре общей смертности доля заболеваний системы кровообращения превышает 50 %[2]. Согласно последним открытым отчётам ВОЗ (Global Health Estimates, пересчёт 2024 г.) возраст-стандартизованный показатель смертности от всех ССЗ в Узбекистане в 2021 году составил ≈780–800 случаев на 100 тыс. населения (оба пола), что почти в 3,5 раза выше среднего уровня по Европейскому региону ВОЗ (≈ 220 на 100 тыс.) и примерно вдвое превышает глобальный показатель (≈250 на 100 тыс.)[3]. Наблюдается рост заболеваемости ИБС, гипертонической болезнью и другими нозологическими формами: по отчётам ряда региональных кардиологических центров, за последние 5 лет показатели первичной заболеваемости выросли примерно на 10–15 % [3]. В то же время увеличилась распространённость факторов риска (ФР), таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), метаболический синдром, что ещё более усугубляет эпидемиологическую ситуацию[4]. В последнее время учёные уделяют всё больше внимания коморбидности соматических заболеваний как одному из ключевых факторов, влияющих на трудоспособность и прогноз пациентов с кардиологической патологией [4]. При этом речь идёт не только о патогенетически взаимосвязанных расстройствах, но и о самостоятельных заболеваниях различных органов и систем, которые дополнительно ухудшают течение ССЗ [5].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является глобальной проблемой здравоохранения, поражающей до 25 % взрослого населения мира [6]. У пациентов с ожирением и СД 2 типа распространённость МАЖБП достигает 70–90 % [6]. Исследования показывают, что наличие МАЖБП связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, независимо от традиционных ФР [7, 8]. Согласно данным

[1] World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet, 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

[2] Agency of Statistics under the President of the Republic of Uzbekistan. Key Statistical Indicators of Healthcare in the Republic of Uzbekistan. https://stat.uz/en/official-statistics (раздел «Healthcare and social protection»).

[3] World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles: Uzbekistan. Geneva: WHO; 2022. https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/data/profiles-ncd

[4] International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: 2, IDF; 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

Европейской ассоциации по изучению печени, МАЖБП признана не только заболеванием печени, но и значимым кардиометаболическим состоянием, влияющим на прогноз пациентов с ИБС [10]. Современные исследования указывают, что наличие МАЖБП увеличивает риск развития атеросклероза и прогрессирования ИБС через механизмы системного воспаления, оксидативного стресса, инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена [11]. В одном из крупных метаанализов, проведённом на базе отделений эндокринологии и метаболизма Медицинского факультета Университета Вероны (Италия), было показано, что у пациентов с МАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе атеросклеротических поражений сосудов, достоверно выше по сравнению с популяцией без данной патологии [6]. Аналогичные выводы получили и другие авторы, в частности группа исследователей под руководством С. Франк из отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Антверпенском университете (University of Antwerp), Бельгия. Они отметили тесную ассоциацию между тяжестью фиброза печени при МАЖБП и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [11]. Патогенетически это связывают с системными проявлениями метаболической дисфункции: усиленным воспалительным ответом, активацией оксидативного стресса, развитием инсулинорезистентности и прогрессирующими изменениями в липидном обмене, что способствует формированию и прогрессированию атеросклероза и ИБС [4].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндогенный ингибитор синтеза оксида азота, играет ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе атеросклероза и ИБС [12]. Уровень АДМА повышается при наличии МАЖБП, что подтверждается данными крупных исследований (NHANES и ATHEROGEN) [13]. У пациентов с сочетанием МАЖБП и ИБС уровень АДМА может служить маркером сердечно-сосудистого риска [14], однако в научной литературе отсутствуют достаточные данные о его клиническом значении у данной категории пациентов.

В условиях роста глобальной эпидемии ожирения и метаболических нарушений актуальность изучения влияния МАЖБП на течение ИБС и связанных биохимических маркеров, таких как АДМА, является чрезвычайно высокой [15]. Это позволит улучшить стратегии диагностики, лечения и профилактики ССО у данной группы пациентов [16].

Цель исследования — сравнить уровень АДМА у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии МАЖБП, а также оценить возможную связь АДМА с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. Пилотное, открытое, клиническое исследование проводилось в отделении кардиометаболических нарушений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии с июля по декабрь 2024 года. В исследование включили 50 пациентов с ИБС, разделенных на две равные группы: 25 пациентов с МАЖБП и 25 пациентов без данного заболевания.

Критерии включения:

- наличие подтвержденного диагноза ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК));
- возраст пациентов от 34 до 70 лет;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром или перенесенный инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (по NYHA) или фракция выброса левого желудочка < 40 %;
- тяжелая сопутствующая патология, которая может влиять на уровень АДМА или состояние эндотелия: хроническая болезнь почек (СКФ <45 мл/мин/1,73м^2), цирроз печени или тяжелые хронические болезни печени, активные онкологические заболевания, выраженные системные воспалительные или аутоиммунные заболевания;
- декомпенсированный СД 1 типа; выраженный СД 2 типа с HbA1c>9 % на момент включения (такие пациенты требовали коррекции лечения перед оценкой);
- прием препаратов, влияющих на метаболизм АДМА за 4 недели до исследования (например, крупные дозы L-аргинина, ингибиторы ФДЭ-5 и др.).

Диагноз ИБС подтверждали на основании клинических данных, электрокардиографии (ЭКГ) и коронарографии (КАГ) [2]. Для диагностики МАЖБП использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) печени; при необходимости проводили эластографию для оценки степени фиброза. Для всех участников проводили стандартные лабораторные исследования, включая общий и биохимический анализ крови, оценку липидного профиля, уровней глюкозы и инсулина с расчетом индекса HOMA-IR для определения инсулинорезистентности. Специальным лабораторным методом исследования был уровень АДМА, определяемый мето-

дом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных для клинических исследований коммерческих тест-наборов (производство Beijing Solarbio Science&Technology Co., Ltd.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета IBM SPSS Statistics. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, а сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях ненормального распределения применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты получили детальную информацию о целях и возможных рисках, подписали информированное согласие на участие и согласие на обработку своих медицинских данных.

Результаты

В исследование включили 50 пациентов с ИБС, разделённых на две группы: 25 человек с МАЖБП и 25 без МАЖБП. Средний возраст в группе с МАЖБП составил 54,2 года, а в группе без МАЖБП — 53,8 года. Различия по возрасту между группами были статистически незначимы ($p = 0,73$). Доля мужчин в группе с МАЖБП равнялась 56 %, а в группе без МАЖБП — 60 % ($p = 0,64$). Все пациенты имели стабильную форму ИБС ФК I–II (по классификации Канадского кардиоваскулярного общества) (рис. 1). Диагноз ИБС устанавливали с учётом анамнеза, данных ЭКГ и, при необходимости, результатов КАГ. Пациенты получали стандартную антиангинальную, дезагрегантную и гиполипидемическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Таким образом, формирование групп происходило по признаку наличия или отсутствия МАЖБП при сопоставимых возрастно-половых характеристиках и одинаковом ФК ИБС.

Средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с МАЖБП был значительно выше (32,8 кг/м²) по сравнению с группой без МАЖБП (27,1 кг/м², $p < 0,01$). Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 80 % пациентов с МАЖБП и у 48 % пациентов без МАЖБП ($p<0,05$). СД 2 типа был диагностирован у 52 % пациентов с МАЖБП и у 20 % пациентов без МАЖБП ($p <0,05$). Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в группе с МАЖБП составил 4,7 ммоль/л, что выше, чем в группе без МАЖБП (3,1 ммоль/л, $p <0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и метаболические характеристики пациентов с ИБС в зависимости от наличия МАЖБП

Параметр	ИБС+МАЖБП (n=25)	ИБС (n=25)	p
Средний возраст, лет	54,2 ± 6,1	53,8 ± 5,9	-
Мужчины	14 (56 %)	16 (60 %)	-
ИМТ, кг/м²	32,8 ± 4,2	27,1 ± 3,5	<0,01
АГ, %	80 %	48 %	<0,05
СД 2 типа, %	52 %	20 %	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,7 ± 0,8	3,1 ± 0,7	<0,01

Уровень АДМА был значительно выше у пациентов с МАЖБП, чем у пациентов без МАЖБП. В группе с МАЖБП средний уровень АДМА составил 165,85±24,27 нг/мл, тогда как в группе без МАЖБП этот показатель был значительно ниже — 129,44±20,22 нг/мл. Различие между группами ока-

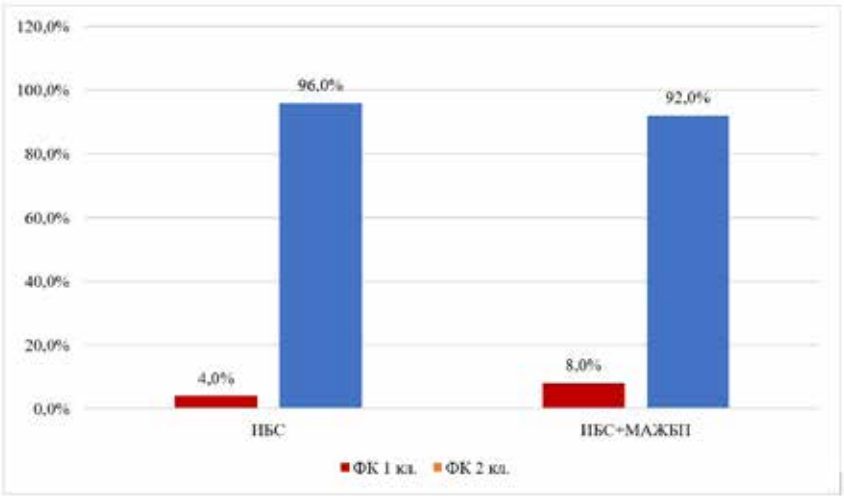

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от ФК стенокардии

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20

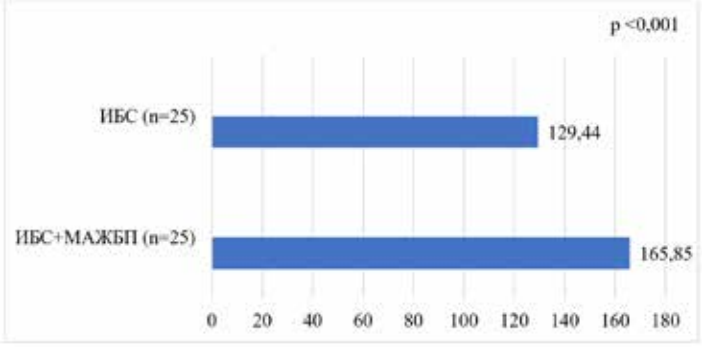

Рис. 2. Уровень АДМА в группах

залось статистически значимым (p<0,001), что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов с МАЖБП (рис. 2).

Дополнительный анализ показал, что уровень АДМА значительно выше у пациентов с большим количеством метаболических нарушений. У пациентов с 1–2 метаболическими критериями (например, АГ и ожирение) уровень АДМА составил 140±15 нг/мл. У пациентов с 3 и более критериями (например, ожирение, СД 2 типа, АГ, дислипидемия) уровень АДМА был существенно выше и достигал 190±20 нг/мл (p<0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Анализ уровня АДМА в зависимости от количества метаболических критериев

Группа пациентов	Уровень АДМА (нг/мл)	p
1–2 метаболических критерия	140 ± 15	<0,01
3 и более критерия	190 ± 20	-

Обсуждение

Настоящее исследование впервые в отечественной выборке сравнило уровни АДМА у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от наличия МАЖБП и подтвердило, что коморбидность с МАЖБП сопровождается выраженным повышением этого маркёра эндотелиальной дисфункции. Полученный прирост (~36 нг/мл, +28 %) сопоставим с результатами международных работ [12]. Так, в серии Younossi и соавт. [7] у больных с биопсически подтверждённой МАЖБП концентрация АДМА превышала показатели контрольной популяции на 0,09 μмоль/л (≈ 23–25 нг/мл), а в недавнем обзоре по МАЖБП средний избыток составлял 0,1 μмоль/л. Наши данные, таким образом, подтверждают универсальность феномена на различных этнических и географических выборках.

Причинно-следственная связь между МАЖБП и повышением АДМА во многом опосредована инсулинорезистентностью и хроническим системным воспалением [11]. Инсулинорезистентность подавляет активность диметиларгинин-диметилгидролазы (ДДАГ), отвечающей за деградацию АДМА, что ведёт к его накоплению. Параллельно провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-6) и оксидативный стресс в печени и сосудистой стенке дополнительно ингибируют ДДАГ и усиливают метилирование аргинина в белках, повышая синтез АДМА [5]. Сам АДМА конкурентно блокирует эндотелиальную NO-синтазу, снижает биодоступность оксида азота, усиливает сосудистый тонус и провоцирует атерогенез, что объясняет более частое поражение коронарных артерий у пациентов с сочетанием МАЖБП и ИБС [12].

Интересно, что в нашей когорте уровень АДМА увеличивался пропорционально числу метаболических нарушений: при ⩾ 3 критериях он на 35 % превышал значения пациентов с 1–2 критериями. Аналогичный градиент показан для гипертоников без терапии (ADMA↑ на ~20 %), что подкрепляет концепцию «метаболического каскада» АДМА–NO. Следовательно, АДМА можно рассматривать как интегральный индикатор совокупной метаболической нагрузки на эндотелий [14]. Выявленное повышение АДМА у больных с МАЖБП имеет практическую ценность: позволяет точнее стратифицировать сердечно-сосудистый риск в группе пациентов со стабильной ИБС, у которых традиционные шкалы (SCORE2, GRACE) недооценивают влияние гепатальной коморбидности [7]; подчёркивает необходимость ранней модификации образа жизни и фармакологической коррекции инсулинорезистентности как потенциала для снижения АДМА и улучшения сосудистого прогноза; служит биомаркёром эффективности терапии: снижение АДМА при статиновой или комбинированной гиполипидемической терапии ассоциировано с регрессом атеросклеротической бляшки [1].

Исследование носит пилотный характер, включает ограниченное число участников и имеет одноцентровый дизайн, что снижает обобщаемость выводов. Единоразовое определение АДМА не позволяет оценить его динамику под влиянием тера-

пии. Мы не применяли инструментальную оценку эндотелиальной функции (FMD) [10], что ограничивает возможность прямой валидации АДМА как суррогатного маркёра. Необходимы крупные проспективные исследования с многофакторной моделью (АДМА + FMD + индекс печёночного фиброза) для проверки, улучшит ли включение АДМА в алгоритмы на точность прогнозирования ССО у пациентов с МАЖБП. Кроме того, терапевтические вмешательства, направленные на снижение АДМА (например, таргетная активация ДДАГ или L-цитруллин-супплементация) [15], остаются перспективным, но малоизученным направлением кардиометаболической фармакологии.

Заключение

В проведённом исследовании выявлено, что у пациентов с ИБС, сопутствующей МАЖБП, уровень АДМА существенно выше, чем у пациентов без МАЖБП. Обнаружена положительная корреляция между количеством метаболических нарушений (ожирение, АГ, СД 2 типа) и повышением уровня АДМА, что свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе эндотелиальной дисфункции и развитии ССО.

Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода в диагностике и лечении пациентов с ИБС с учётом сопутствующих метаболических нарушений и подчёркивают перспективность использования уровня АДМА в качестве биомаркера для оценки сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lewalter T, Becher P M, Bauersachs J, et al. Therapeutic Consequences and Prognostic Impact of Multimorbidity in Real-World Heart-Failure Patients. J Clin Med. 2024;14(1):p139. DOI:10.3390/jcm14010139
2. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Heart J. 2021, 42, 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Mamedov MN, Deev AD, Mekhdiev SKh Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2018. 6(18): 3–11. Russian (Мамедов М. Н., Деев А. Д., Мехдиев С. Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, часть I). Международный журнал по сердечно-сосудистым заболеваниям. 2018. 6(18): 3–11).
4. Makhkamova MM, Nurillayeva NM Relationship between metabolical associated steatotic liver disease and ischemic heart disease: clinical aspects of comorbidity. 2024. Cardiology journal of Uzbekistan. 30;1(4): 221–7.
5. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. Journal of clinical medicine. 2020. 9(9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026
6. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms, and pharmacological implications. Gut. 2020;69(9): 1691-1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622
7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
8. Medvedev VM, Tikhonova AS, Solovyov A.V. Metabolic Dysfunction in Ischemic Heart Disease: Association with Inflammation and Lipid Metabolism. Medical News. 2022; 31(8): 45–51.
9. Pauly DF, Pepine CJ Ischemic heart disease: metabolic approaches to management. Clinical cardiology. 2024; 27(8): 439–441. DOI: 10.1002/clc.4960270802
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2019;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
11. Francque S, van der Graaff D, Kwanten W. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. Journal of Hepatology. 2019; 70(4): 749–767. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022
12. Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM et al. Asymmetric dimethylarginine and its role in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases. Arterial Hypertension. 2019; 14(4): 306–314. DOI: 10.1161/01.ATV.0000081742.92006.59
13. Baum C, Johannsen SS, Zeller T et al. Gutenberg Health Study investigators ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population. Atherosclerosis. 2016; 244: 149–156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.101
14. Zhu W, Huang X, Li C et al. Asymmetric Dimethylarginine and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci. Rep. 2020; 10: 8672. DOI: 10.1038/s41598-020–65125-y
15. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention

and Treatment. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 15489. DOI: 10.3390/ijms232415489

16. Klaritskaya IL, Bondar KG Metabolically associated fatty liver disease and comorbid conditions. Crimean Therapeutic Journal. 2024; 4: 13–27. Russian (Кляритская И. Л., Бондарь К. Г. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и коморбидные состояния. Крымский терапевтический журнал. 2024; 4: 13–27).

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, №47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Прогностическая роль некоторых биомаркеров у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного COVID-19

Коваленко Е. В., Белая О. Л., Маркова Л. И., Евдокимов В. В.

Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Елена Викторовна*, канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Белая Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5256-3580

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Евдокимов Владимир Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3910-2488

Цель исследования — оценка роли N-концевого пропептида натрийуретического пептида B-типа (NT-proBNP), цистатина C, галектина-3 в прогнозировании неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и хронической болезнью почек (ХБП), перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследование было включено 135 пациентов с ХСНсФВ с сердечно-сосудистой патологией, СД 2 типа и ХБП, которые более 3-х месяцев назад перенесли COVID-19. Включенным в исследование проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с определением уровней NT-proBNP, цистатина C, галектина-3, показателей эхокардиографии. Развитие случаев декомпенсации сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистой смерти (ССС) оценивали в течение 18 месяцев.

Результаты. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая модель для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных, перенесших COVID-19, больных с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, включающей такие факторы риска как количество баллов по шкале оценки клинического состояния, ударный объем, индекс массы миокарда ЛЖ, E/e`, NT-proBNP. Полученная модель имела высокий прогностический потенциал (AUC=0,856; 95% ДИ: 0,717–0,994; p<0,001, чувствительность —

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel.: +7 (915) 262-89-82. E-mail: elkovalenko76@mail.ru

85,6 %, специфичность — 79,2 %). Добавление к базовой модели цистатина С и галектина-3 сопровождалось улучшением прогностических свойств новых моделей с увеличением площади под ROC-кривой (AUC=0,867; 95 % ДИ: 0,808–0,923, p<0,001, чувствительность — 86,3 %, специфичность — 75 % и AUC=0,866; 95 % ДИ: 0,809–0,923, p<0,001, чувствительность — 84,9 %, специфичность — 83,3 % соответственно). Модель с наилучшими предсказательными качествами была получена путем включения в базовую модель концентраций всех изучаемых биомаркеров (AUC=0,879; 95 % ДИ: 0,845–0,913, p<0,001, чувствительность — 87,5 %, специфичность — 88,8 %).

Заключение. Применение NT-proBNP, цистатина С и галектина-3 в составе многофакторной модели позволяет более эффективно прогнозировать развитие декомпенсации СН и ССС у перенесших COVID-19 больных с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP, галектин-3, цистатин С, COVID-19, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 24.06.2025
Принята: 04.08.2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Коваленко Е. В., Белая О. Л., Маркова Л. И., Евдокимов В. В. Прогностическая роль некоторых биомаркеров у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного COVID-19. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):21-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

Prognostic value of selected biomarkers in comorbid patients with chronic heart failure after COVID-19

Kovalenko E. V., Belaya O. L., Markova L. I., Evdokimov V. V.

N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

AUTHORS

Elena V. Kovalenko*, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Olga L. Belaya, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5256-3580

Lyudmila I. Markova, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Vladimir V. Evdokimov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy № 2, Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3910-2488

The aim of the study was to evaluate the role of such biomarkers as N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cystatin C, and galectin-3 for prediction of poor outcomes of chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle (LV) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD) with a history of COVID-19.

Methods. This study included 135 patients with HfpEF and cardiovascular disorders, T2DM, CKD, and a history of COVID-19 from more than 3 months prior to enrollment. Patients were assessed clinically, instrumentally and using laboratory methods, including NT-proBNP, cystatin C, and galectin-3 assays and echocardiography. The occurrence of heart failure (HF) decompensation and cardiovascular death (CVD) was recorded over 18 months.

Results. A multivariate regression analysis was used to build a basic model for estimation of probability of HF decompensation and CVD in patients with a history of COVID-19, HFpEF, T2DM, and CKD and included risk factors, such as rating scale of clinical state (ShOKS), stroke volume, left ventricular mass index, E/e' ratio, and NT-proBNP, which showed a high prognostic potential (AUC=0.856; 95 % CI: 0.717–0.994; p<0.001, sensitivity 85.6 %, specificity 79.2 %). Adding cystatin C and galectin-3 improved prognostic properties of the resulting models (AUC=0.867; 95 % CI: 0.808–0.923, p<0.001, sensitivity 86.3 %, specificity 75 % and AUC=0.866; 95 % CI:

0.809–0.923, p<0.001, sensitivity 84.9 %, specificity 83.3 %, respectively). The best model was developed using levels of assessed biomarkers (AUC=0.879; 95 % CI: 0.845–0.913, p<0.001, sensitivity 87.5 %, specificity 88.8 %).
Conclusion. Including NT-proBNP, cystatin C, and galectin-3 into a multifactorial model can improve the prediction of HF worsening and CVD in patients with a history of COVID-19, HFpEF, T2DM, and CKD.
Keywords: chronic heart failure, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C, COVID-19, prognosis.

Conflict of interest: none declared.

Accepted: 24.06.2025
Recieved: 04.08.2025

For citation: Kovalenko E. V., Belaya O. L., Markova L. I., Evdokimov V. V. Prognostic value of selected biomarkers in comorbid patients with chronic heart failure after COVID-19. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2025. 13(47):21-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АКМ — отношение альбумина к креатинину в моче
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ККТ — комбинированная конечная точка
ЛЖ — левый желудочек
Me — медиана
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
ТШХ — тест шестиминутной ходьбы
ССС — сердечно-сосудистая смерть
УО — ударный объем
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ШОКС — шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ — эхокардиография
AUC — площадь под ROC-кривой
BNP — натрийуретический пептид B-типа
CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula
COVID-19 — коронавирусная инфекция
E/e` — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана
HbA1c — гликированный гемоглобин
NO — оксид азота
NOS-NO — синтаза
NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического пептида B-типа
NYHA — New York Heart Association

Введение

Значительная доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Зачастую это пациенты старшей возрастной группы с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), ожирением, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической болезнью почек (ХБП) [1]. При этом сопутствующие заболевания оказывают отягощающее влияние друг на друга независимо от последовательности их появления [2].

Длительное воздействие общеизвестных факторов риска (ФР) у коморбидных пациентов приводит к развитию системного воспаления, атеросклероза, ишемии. На фоне метаболических и гемодинамических расстройств, связанных с инсулинорезистентностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышением концентрации конечных продуктов гликирования,

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

адипокинов происходит окислительное повреждение кардиомиоцитов, структур клубочкового фильтра, эпителиоцитов канальцев, мезангиальных клеток, а также высвобождение активного трансформирующего фактора роста β, стимуляция процессов коллагенообразования и фиброза. Структурные изменения в сердце и почках заканчиваются формированием патологического ремоделирования и нарушением их функции. В свою очередь, кардиоренальная дисфункция приводит к компенсаторной активации РААС и запуску порочного круга [3]. Таким образом, воспаление и фиброз составляют основу патогенеза развития и прогрессирования кардиоренальных нарушений у больных ХСН с СД 2 типа и ХБП. Поэтому оценка прогностической роли маркеров, отражающих данные процессы, относится к востребованным и перспективным направлениям в медицине.

Одним из изученных маркеров при сердечно-сосудистой и почечной патологии является цистатин С — представитель семейства ингибиторов цистеиновой протеиназы. Установлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови более точно отражает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), чем уровень сывороточного креатинина. Помимо нарушения функции почек, высокая концентрация цистатина С может быть связана с воспалительными и атерогенными процессами [4]. Исследование уровней маркера проводилось в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Проведенный метаанализ выявил связь между высокими концентрациями маркера в сыворотке крови, тяжестью течения COVID-19 и смертностью среди госпитализированных пациентов [5]. Однако его значение у больных после перенесенной COVID-19 еще предстоит установить.

В последние годы оценивается возможность использования галектина-3 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе с ХСН. Противоречивые результаты исследований пока не позволяют рекомендовать его в качестве надежного показателя при сердечной недостаточности (СН), но применение галектина-3 в комбинации с другими эталонными биомаркерами СН (натрийуретический пептид В-типа (BNP)/N-концевой пропептид BNP/NT-proBNP) может повысить оценку прогноза неблагоприятных событий [6]. Подтверждается значение галектина-3 в патогенезе ремоделирования сердечно-сосудистой системы, воспалительных, аутоиммунных, онкологических процессах [7]. Кроме этого, повышение количества галектин-3-положительных макрофагов в клубочках почек при СД 2 типа связано с выраженностью альбуминурии, прогрессированием почечной дисфункции и неблагоприятным прогнозом [8]. На сегодняшний день галектин-3 рассматривается как один из маркеров воспаления и фиброза [9].

Большинство исследований с применением полимаркерной оценки прогнозирования проведено до пандемии COVID-19, отдаленные последствия которой еще предстоит изучить. Установлено, что пациенты с ИБС, АГ, СД 2 типа, ХБП, ХСН относятся к категории неблагоприятного течения COVID-19 и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. Несмотря на внушительную доказательную базу клинического применения различных биомаркеров, вопрос выбора оптимального показателя для долгосрочного прогнозирования декомпенсации ХСН у больных с кардиоренальной дисфункцией после перенесенной COVID-19 остается открытым [12].

Цель исследования — оценка роли NT-proBNP, цистатина С, галектина-3 в прогнозировании неблагоприятного течения ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В исследование было включено 135 стабильных пациентов с ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, которые имели подтвержденный COVID-19 сроком более 3 месяцев до госпитализации. Все пациенты подписали информированное согласие. Медиана (Me) возраста участников составила 70 [62; 74] лет. В исследовании участвовали больные с клиническими проявлениями ХСН I–III функционального класса (ФК) по NYHA. В анамнезе у всех пациентов была установлена АГ 1–2 степени, а 85 (76,58 %) участников страдали ИБС. Критериями исключения были: острый инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 6 месяцев до включения в исследование, IV ФК ХСН, гемодинамически значимые пороки сердца, АГ 3 степени, выраженные нарушения функции почек с расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м^2 по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) 2012, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) > 12 %. Период наблюдения составил 18 месяцев. Оценивались ФК ХСН по NYHA, шкала клинического состояния (ШОКС), индекс коморбидности Каплана-Файнштейна, тест шестиминутной ходьбы, данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень HbA1c, рСКФ по формуле CKD-EPI 2012 и соотношение альбумина к креатинину в моче (АКМ), уровни NT-proBNP, галектина-3, цистатина С. Проводилась трансторакальная ЭхоКГ с использованием тканевой миокардиальной

допплерографии. ФВ ЛЖ измерялась по методу дисков (метод Симпсона). Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по показателям трансмитрального кровотока в импульсно-волновом режиме и в режиме тканевого допплера. Уровни биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа с использованием наборов: «Biomedica NT-proBNP» (Австрия), «human Galectin-3 ELISA», Bender MedSystems (Австрия), цистатина С — «Human Cystatin C ELISA», BioVendor (Чехия).

Проведение исследования одобрено Межвузовским Комитетом по этике 20.01.2022 г. (протокол № 01–22).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки scipy, statmodels, pandas, math) и программы MedCalc. Основные групповые показатели описывались с помощью долей для категориальных признаков и медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (Q25; Q75) для непрерывных переменных с учетом типа распределения. Нормальность распределения проверяли с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Различия между пропорциями признака в разных группах оценивались с помощью пропорционального Z-теста, между медианами — с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для оценки тесноты связи между непрерывными признаками использовалась корреляция Спирмена, между категориальными признаками — точный тест Фишера. Связь между дихотомическими и непрерывными признаками исследовалась с помощью точечно-бисериальной корреляции. Риск оценивали путем расчета отношения шансов и относительного риска. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Отрезные значения концентраций изучаемых маркеров, их чувствительность и специфичность получены при проведении ROC-анализа. Модель прогнозирования неблагоприятных событий комбинированной конечной точки (ККТ), включающей случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС), декомпенсации СН, создали путем многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии. Чувствительность и специфичность прогностической модели определили в ROC-анализе.

Результаты исследования

Согласно анамнезу, Me продолжительности ХСН, АГ, СД 2 типа и ХБП составила 5,0 [3,0; 8,0] лет, 19 [17; 21] лет, 12 [9; 17] лет, 2 [2; 3] лет, соответственно. Среди 85 (76,58 %) пациентов с ИБС 49 (36,3 %) человек имели поражение двух и более коронарных артерий, 34 (30,63 %) человека — перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, 38 (34,23 %) больным проводилось чрескожное коронарное вмешательство, 7 (6,31 %) — аортокоронарное шунтирование. У 42 (31,11 %) пациентов и 10 (7,41 %) пациентов выявлены препролиферативная и пролиферативная стадии диабетической ретинопатии соответственно. Дистальная диабетическая нейропатия установлена у 126 (93,33 %) больных, из которых 54 (40,0 %) пациента имели сенсо-моторный вариант нейропатии. При этом медиана индекса коморбидности Каплана-Файнштейна составила 15 [12; 16] баллов. Большинство включенных в исследование пациентов 87 (66,44 %) соответствовало II ФК ХСН; 46 (34,07 %) пациентов имели III ФК ХСН; 2 (1,48 %) — I ФК ХСН. Основные клинико-функциональные, лабораторные параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-функциональные, лабораторные параметры, Me [Q25; Q75]

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м^2	31,51 [29,7; 34,41]
Объем талии, см	105,0 [98,5; 115,0]
ШОКС, средний балл	5,0 [4,0; 7,0]
ТШХ, м	348,0 [285,0; 395,0]
HbA1c,%	7,8 [7,1; 9,1]
Общий холестерин, ммоль/л	4,45 [3,78; 4,99]
Натрий, ммоль/л	140,2 [139,3; 141,6]
Калий, ммоль/л	4,53 [3,91; 5,04]
Мочевина, ммоль/л	7,17 [6,1; 9,45]
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [92,0; 123,9]
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м^2	51,89 [39,67; 69,39]
Цистатин С, мг/л	1,54 [1,26; 2,08]
рСКФ по цистатину, мл/мин/1,73 м^2	39,0 [27,49; 53,03]
АКМ, мг/г	150,0 [66,0; 297,0]
NT-proBNP, пг/мл	679,0 [452,0; 911,0]
Галектин-3, нг/мл	11,52 [9,4; 14,58]

У всех пациентов концентрации NT-proBNP, галектина-3, цистатина С были повышены. Проведен анализ уровня изучаемых биомаркеров в различных диапазонах рСКФ по креатинину, соответствующих стадиям ХБП от 1 до 4 (рис. 1–3).

В отличие от NT-proBNP, концентрация которого достоверно не различалась в выделенных подгруппах ($p=0,123$), уровни галектина-3 и цистатина С увеличивались соответственно нарастанию степени почечной дисфункции ($p<0,001$).

Корреляционный анализ выявил прямые связи умеренной силы между уровнем цистатина

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

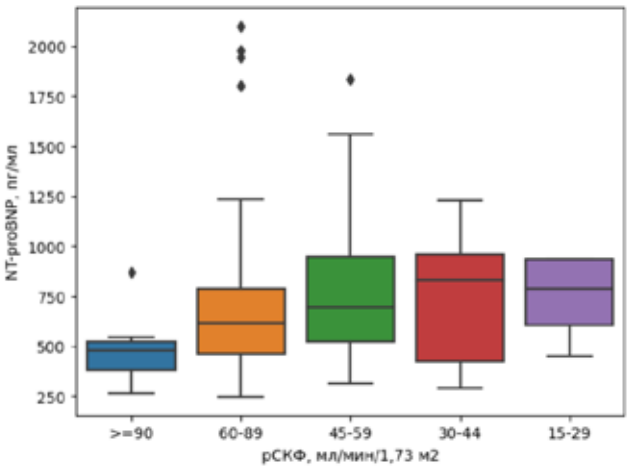

Рис. 1. Показатели NT-proBNP в зависимости от рСКФ, p=0,123

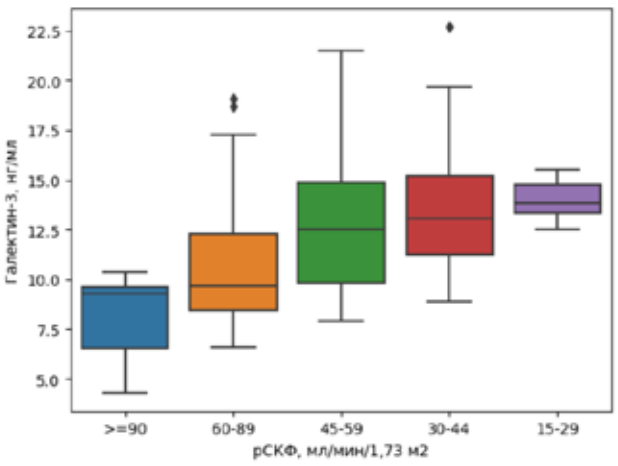

Рис. 2. Показатели галектина-3 в зависимости от рСКФ, p<0,001

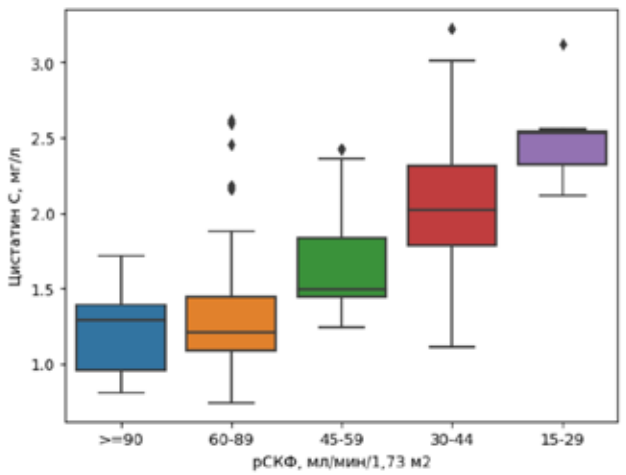

Рис. 3. Показатели цистатина С в зависимости от рСКФ, p<0,001

С и длительностью ХСН (r=0,325, p=0,0001), индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (r=0,449, p<0,0001), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (r=0,442, p<0,0001), концентрацией NT-proBNP (r=0,498, p<0,0001); высокой силы с уровнями креатинина (r=0,717, p<0,0001) и галектина-3 (r=0,777, p<0,0001); обратную связь с расстоянием в ТШХ (r=–0,456, p<0,0001) и ФВ ЛЖ (r=–0,43, p<0,0001). Концентрация галектина-3 коррелировала с продолжительностью СД 2 типа (r=0,371, p<0,0001), ХСН (r=0,323, p=0,00013), индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (r=0,429, p<0,0001), расстоянием в ТШХ (r=–0,417, p<0,0001), уровнем АКМ (r=0,345, p<0,0001), уровнем креатинина (r=0,603, p<0,0001), рСКФ (r=–0,49, p<0,0001), ФВ ЛЖ (r=–0,363, p<0,0001), ИММЛЖ (r=0,361, p<0,0001), отношением пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e`) (r=0,519, p<0,0001), уровнем NT-proBNP (r=0,533, p<0,0001). Как видно из анализа между маркерами, отражающими различные процессы сложного патогенеза ХСН у коморбидных пациентов, и показателями функционального статуса, степенью поражения органов-мишеней, длительностью воздействия ФР существуют тесные взаимосвязи.

С помощью бисериально-точечной корреляции установлена достоверная зависимость между степенью тяжести перенесенного COVID-19 и уровнями изучаемых маркеров: NT-proBNP (r=0,238, p=0,005), галектином-3 (r=0,371, p<0,0001), цистатином С (r=0,279, p=0,001). Более тесная связь степени тяжести течения COVID-19 в анамнезе с концентрацией галектина-3 может быть обусловлена исходно более тяжелым статусом пациента или последствиями перенесенного инфекционного процесса.

Во время наблюдения было зарегистрировано событие ККТ у 54 (40 %) пациентов: 3 (2,2 %) пациента умерли по сердечно-сосудистой причине; у 23 (17,03 %) пациентов была госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН; 28 (20,74 %) пациентам была проведена амбулаторная коррекция медикаментозной терапии в связи с ухудшением симптомов СН. Оценка случаев ККТ показала, что неблагоприятный исход чаще развивался у пациентов с исходно более тяжелым функциональным статусом и большим индексом коморбидности Каплана-Файнштейна (16,0 баллов [15,0; 18,0] по сравнению 14,0 баллами [11,0; 15,0] у больных без ККТ, p<0,001), (табл. 2). Кроме этого, у данных больных наблюдались более выраженные кардиоренальные нарушения, и у 41 (75,93 %) пациента была госпитализация по поводу ХСН за предыдущие 12 месяцев против 28 (34,57 %) пациентов из подгруппы без ККТ (p<0,001).

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от достижения комбинированной конечной точки исследования

Показатель	Не достигшие ККТ, n=81	Достигшие ККТ, n=54	P
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,16
Мужчины, n (%)	33 (40,74)	31 (57,41)	0,04
Продолжительность ХСН, лет	4 (2; 6)	7 (5; 12)	<0,001
Продолжительность СД, лет	10 (9; 17)	14 (11; 19)	0,002
Продолжительность ХБП, лет	2 (1; 3)	3 (2; 4)	<0,001
ИМТ, кг/м^2	31,38 (29,94; 34,09)	31,51 (29,07; 35,02)	0,59
ШОКС, средний балл	5 (4; 6)	7 (6; 8)	<0,001
ТШХ, м	380 (325; 405)	290 (269; 365)	<0,001
Креатинин, мкмоль	98,0 (82,5; 122,0)	108,7 (96,0; 134,0)	0,003
АКМ, мг/г	122,3 (66,0; 263,0)	263,0 (75,0; 526,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	512 (410; 746)	897 (690; 1112,0)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	10,5 (8,74; 12,3)	14,94 (11,4; 17,01)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,4 (1,16; 1,79)	2,02 (1,53; 2,41)	<0,001
Сопутствующие заболевания, n (%) ИБС Инфаркт миокарда в анамнезе ФП Синдром обструктивного апноэ сна	 57 (70,37) 16 (19,75) 21 (25,93) 3 (3,7)	 46 (85,19) 25 (46,3) 29 (53,7) 7 (12,96)	 0,04 0,001 0,001 0,04
ФВ ЛЖ, %	54 (52; 57)	53 (51; 56)	0,03
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2	34,67 (34,17; 35,6)	36,96 (35,1; 45,26)	<0,001
ИММЛЖ, г/м^2	139,25 (116,96; 153,45)	151,03 (132,53; 164,19)	0,001
E/e`	14,18 (10,6; 15,6)	16,48 (15,26; 17,79)	<0,001

При оценке прогностической значимости NT-proBNP, цистатина С, галектина-3 маркеры были протестированы в ROC-анализе. Площадь под кривой (AUC) составила 0,787; 0,788; 0,791 соответственно. Уровень маркеров выше установленной точки отсечения, которая для NT-proBNP составила 897 пг/мл (относительный риск (ОР) = 4,523 при 95% доверительном интервале (ДИ) 3,277–5,77; p<0,001), для цистатина С — 1,683 мг/л (ОР=6,428 при 95% ДИ 5,735–7,122; p<0,001), для галектина-3 — 13,08 нг/мл (ОР=3,214 при 95% ДИ 2,103–4,325; p<0,001), выделял пациентов повышенного риска развития ККТ (табл. 3).

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС, которая включала количество баллов по ШОКС, ударный объем (УО), ИММЛЖ, E/e`, концентрация NT-proBNP (табл. 4). Полученная модель оказалась хорошего качества и имела высокую прогностическую значимость (AUC=0,856;

Таблица 3

Прогностические характеристики изучаемых маркеров при однофакторном анализе

Показатель	AUC	95%ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
NT-proBNP, пг/мл	0,787	0,633–0,942	897,0	82,5	73	<0,001
Цистатин С, мг/л	0,788	0,634–0,945	1,683	83,3	73,6	<0,001
Галектин-3, нг/мл	0,791	0,637–0,949	13,08	84,1	72,7	<0,001

Таблица 4

Факторы риска декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 1, 2)

Показатель	Модель 1 (AUC=0,856; p<0,001)		Модель 2 (AUC=0,867; p<0,001)	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00–1,02)	0,001	1,01 (1,00–1,02)	<0,001
ШОКС	1,06 (0,77–1,46)	0,335	1,01 (0,72–1,41)	0,933
УО	0,98 (0,94–1,02)	0,929	0,99 (0,95–1,03)	0,73
ИММЛЖ	0,96 (0,94–0,99)	0,045	0,96 (0,93–0,99)	0,01
E/e`	1,14 (0,97–1,34)	0,194	1,09 (0,91–1,29)	0,311
Цистатин С	-	-	2,52 (0,78–8,09)	0,199

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-21-32

95 %ДИ: 0,717–0,994; p<0,001, чувствительность — 85,6 %, специфичность — 79,2 %), (рис. 4).

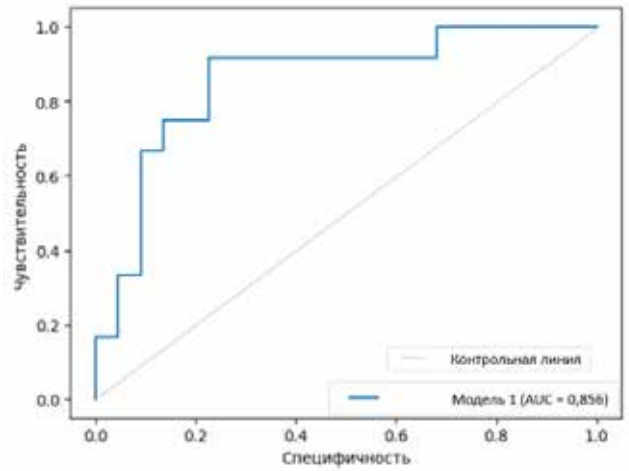

Рис. 4. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP

При оценке прогностической возможности изучаемых биомаркеров мы добавили поочередно к базовой модели концентрацию цистатина С и галектина-3 и проанализировали качество полученных моделей. Включение цистатина С в состав исходной модели привело к улучшению прогностических свойств модели 2 с увеличением площади под ROC-кривой (AUC=0,867; 95 %ДИ: 0,808–0,923, p<0,001, чувствительность — 86,3 %, специфичность — 75 %), (рис. 5, табл. 4).

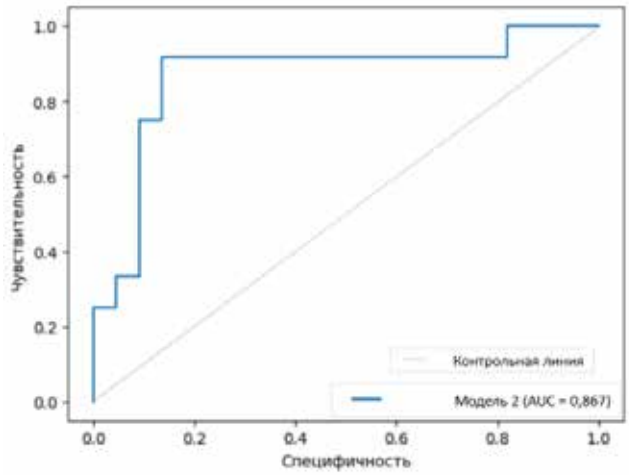

Рис. 5. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и цистатина С

Модель 3 с использованием концентрации галектина-3 (AUC=0,866; 95 %ДИ: 0,809–0,923, p<0,001, чувствительность — 84,9 %, специфичность — 83,3 %), по сравнению с базовой моделью 1 обладала большей площадью под кривой, но существенно не отличалась по прогностической значимости от модели с включением цистатина С (рис. 6, табл. 5).

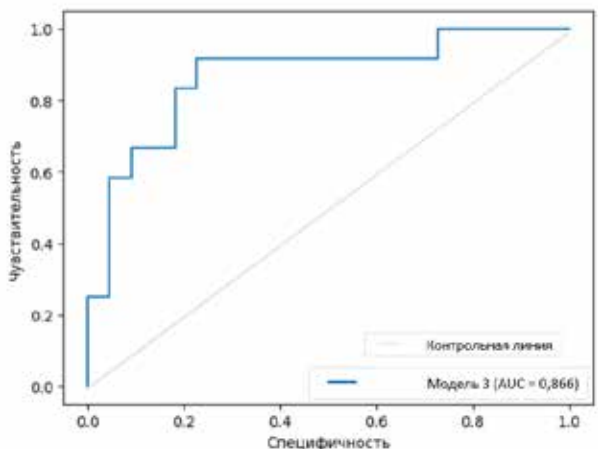

Рис. 6. ROC-кривая для модели 3, включающей NT-proBNP и галектин-3

Применение же всех изучаемых биомаркеров способствовало дальнейшему улучшению предсказательных свойств модели (AUC=0,879; 95 %ДИ: 0,845–0,913, p<0,001, чувствительность — 87,5 %, специфичность — 88,8 %), (рис. 7, табл. 5).

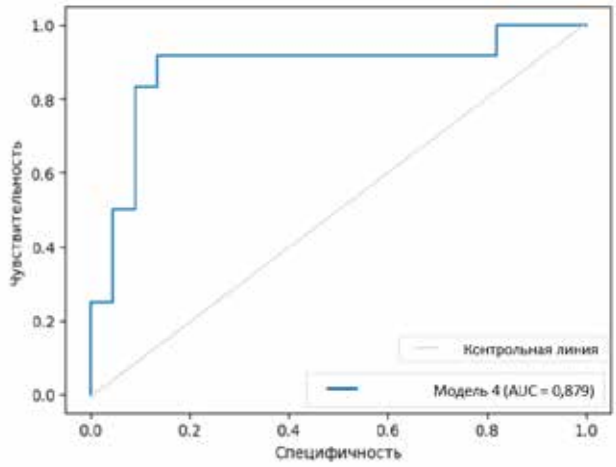

Рис. 7. ROC-кривая для модели 4, включающей NT-proBNP, цистатин С и галектин-3

Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление цистатина С и/или галектина-3 повышает прогностические возможности модели в отношении оценки риска развития декомпенсации СН и ССС у пациентов ХСНсФВ с СД и ХБП, переболевших COVID-19.

Обсуждение

Комплексный алгоритм диагностики и оценки эффективности лечения больных с ХСН включает исполь-

Таблица 5

Факторы риска декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 3, 4)

Показатель	Модель 3 (AUC=0,866; p<0,001)		Модель 4 (AUC=0,879; p<0,001)	
	ОШ (95 %ДИ)	p	ОШ (95 %ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00–1,02)	0,01	1,01 (1,0–1,02)	0,004
ШОКС	1,07 (0,77–1,49)	0,647	1,01 (0,7–1,43)	0,966
УО	0,98 (0,94–1,02)	0,516	0,99 (0,95–1,03)	0,74
ИММЛЖ	0,96 (0,93–0,99)	0,016	0,96 (0,94–0,99)	0,021
E/e`	1,08 (0,9–1,3)	0,363	0,99 (0,83–1,18)	0,965
Галектин-3	1,1 (0,92–1,31)	0,26	1,14 (0,92–1,4)	0,21
Цистатин С	-	-	1,47 (0,35–6,13)	0,592

зование биомаркеров и данных ЭхоКГ. Обширная доказательная база определила NT-proBNP как «эталонный» маркер при СН [13]. Установлена высокая прогностическая ценность NT-proBNP и при COVID-19 как во время госпитализации, так и в долгосрочный период. Однако имеется ограниченное количество исследований, которые оценивают долгосрочный прогноз с применением маркеров, отражающих различные стороны патогенеза ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП после перенесенного COVID-19. Поэтому в работе изучалось влияние таких известных маркеров, как цистатин С и галектин-3 на прогноз коморбидных больных с ХСНсФВ.

В процессе исследования выявлены связи различной силы между уровнем цистатина С и показателями гемодинамики, ремоделирования левых отделов сердца. Эти зависимости указывают на тесную взаимозависимость кардиоренальных нарушений у больных ХСНсФВ и ХБП.

В проведенных ранее исследованиях цистатин С зарекомендовал себя идеальным показателем СКФ [4]. В период пандемии COVID-19 уровень цистатина С был связан с развитием острого почечного повреждения [14]. В данном исследовании повышение концентрации цистатина С соответственно уровню снижения рСКФ и степени тяжести перенесенной COVID-19 может быть обусловлено не только почечной дисфункцией, но и выраженностью процессов воспаления, атеросклероза. Ранее была установлена связь между высоким уровнем цистатина С и тяжелым воспалительным статусом при COVID-19 [15]. Повышение концентрации цистатина С у больных с COVID-19 наряду со снижением СКФ может быть обусловлено его участием в высвобождении таких цитокинов, как фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-12 и интерлейкина-10, оксида азота (NO) [16]. Цистатин С активирует индуцибельную изоформу NO-синтазы (NOS), которая повышает выработку NO в более высоких концентрациях по сравнению с эндотелиальной NOS и нейрональной NOS при местных и системных воспалительных реакциях. Это приводит к образованию высокореактивных производных с последующим необратимым изменением внутриклеточных структур с апоптозом клеток и является одним из патофизиологических механизмов развития цитокинового шторма и тяжелого течения COVID-19 [17–19].

Изучение прогностической роли цистатина С у пациентов с ХСН было целью многих исследований. Согласно результатам данного исследования, цистатин С в однофакторном анализе не уступал NT-proBNP в способности предсказывать развитие установленной ККТ при длительном наблюдении. Добавление маркера к базовым показателям, включающим NT-proBNP, улучшало качество модели 2 в многофакторном анализе. Полученное отрезное значение цистатина С ⩾ 1,683 мг/л в однофакторной модели позволяло определять среди стабильных пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, переболевших COVID-19, лиц высокого риска декомпенсации СН и ССС. В ранее проведенных исследованиях уровни цистатина С более 0,80 — 1,3–1,6 мг/л были связаны с увеличением риска смерти [20–22]. Более высокое отрезное значение цистатина С, полученное в нашем исследовании возможно обусловлено более тяжелой исследуемой популяцией больных.

Концентрация одного из маркеров воспаления и фиброза галектина-3 в исследовании была связана с длительностью СД 2 типа, ХСН, коморбидностью пациентов, функциональным статусом, показателями почечной дисфункции: уровнями АКМ, креатинина, рСКФ, показателями гемодинамики, ремоделирования ЛЖ, диастолическими нарушениями, уровнем NT-proBNP. Очевидно, что длительное системное воздействие факторов риска приводит к активации провоспалительных процес-

сов, оксидативного стресса, фиброза в органах-мишенях с постепенным снижением их функции. Схожие результаты, но с большей степенью связи были получены в исследовании авторов из Турции, в котором галектин-3 у больных ХСНсФВ коррелировал с NT-proBNP, индексом объема левого предсердия, ИММЛЖ и E/e' (r = 0,90, p < 0,0001; r = 0,75, p = 0,0001; r = 0,86, p = 0,0001; r = 0,80, p = 0,0001 соответственно) [23]. Связь меньшей силы между уровнем галектина-3 и концентрацией NT-proBNP у пациентов ХСНсФВ была продемонстрирована в другом исследовании (r = 0,21, p = 0,048) [24]. Зависимость концентрации галектина-3 с параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию ЛЖ, также наблюдалась у пациентов с ХСНсФВ и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [25].

Связь концентрации циркулирующего галектина-3 с выраженностью почечной дисфункции отмечалась и в других исследованиях [8]. Предполагается, что одной из причин повышенного уровня галектина-3 у больных ХСН может быть нарушение его клиренса почками, особенно у больных с почечной дисфункцией [26].

В представленной работе при однофакторном анализе уровень галектина-3 ≥ 13,08 нг/мл с чувствительностью 84,1 % и специфичностью 72,7 %, p<0,001 был связан с увеличением риска развития ККТ. Ранее проведенные исследования также выявили статистически значимую связь между галектином-3 и смертностью у больных с ХСН [27]. Повышенный уровень галектина-3 ассоциировался с худшим исходом независимо от лечения или концентрации NT-proBNP [28]. Кроме этого, у больных из группы риска ХСН галектин-3 был независимым предиктором развития СН и смертности в течение 10 лет наблюдения [29].

Лучшим прогностическим инструментом в данном исследовании стала модель 4 с включением к базовым показателям NT-proBNP, цистатина С и галектина-3. Мультимаркерная оценка риска декомпенсации СН и ССС улучшила предсказательные свойства модели с увеличением площади под кривой в ROC-анализе (AUC=0,879; p<0,001). Таким образом, применение биомаркеров, отражающих основные патофизиологические механизмы кардиоренальных взаимодействий, у больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, переболевших COVID-19, позволяет с большей точностью определить пациентов высокого риска декомпенсации СН и ССС для своевременного принятия решения о более интенсивном терапевтическом воздействии с целью контроля заболевания уже на субклиническом уровне и профилактики развития возможных осложнений.

Заключение

В анализе когорты пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП было показано, что определение концентраций цистатина С и галектина-3 дополнительно к NT-proBNP усиливает стратификацию риска, помогая удовлетворить насущную потребность в более точных инструментах прогнозирования декомпенсации СН и ССС у коморбидных пациентов после перенесенного COVID-19. Полученные результаты показывают потенциальные возможности применения маркеров воспаления и фиброза у коморбидных больных ХСНсФВ. В перспективе дополнительное к мультимаркерной оценке динамическое измерение цистатина С и галектина-3, особенно среди пациентов, переболевших COVID-19, позволит получить более точную прогностическую информацию и оценить эффективность терапии. Результаты более длительного наблюдения за коморбидными больными ХСНсФВ с оценкой нескольких маркеров, охватывающих различные патофизиологические звенья, и разработка специализированных панелей диагностики и прогноза могут способствовать своевременной коррекции терапии. Более тесная связь уровня галектина-3 с тяжестью перенесенного COVID-19 может быть полезна в объективном анализе последствий острого инфекционного процесса в популяции тяжелых пациентов и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Cardiology. 2021; 61(4):4–14. Russian (Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021; 61(4):4–14). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Lawson CA, Testani JM, Mamas M et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: a UK national study. Int J Cardiol. 2018; 267:120–127. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090
3. Patel RN, Sharma A, Prasad A, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With CKD: A Narrative Review of a Multispecialty Disorder. Kidney Med. 2023; 5(12):100705. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100705

4. Belaya OL, Orangereeva VN, Kovalenko EV. et al. Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in patients with coronary artery disease, diabetes mellitus and chronic kidney disease. MIA Medical Bulletin. 2023; 4(125): 52–56. Russian (Белая О.Л. Оранжереева В.Н., Коваленко Е.В. и др. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Медицинский вестник МВД. 2023; 4(125): 52–56). DOI: 10.52341/20738080_2023_125_4_52
5. Zinellu A, Mangoni A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Nephrology. 2022;35:59–68. DOI: 10.1007/s40620-021-01139-2
6. Orangereeva VN, Belaya OL. Kovalenko EV et al. The Capabilities of some modern biomarkers in predicting adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. Effective pharmacotherapy. 2024; 20 (31): 70–75. Russian (Оранжереева В.Н., Белая О.Л., Коваленко Е.В. и др. Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 70–75). DOI 10.33978/2307–3586-2024-20-31-70-75
7. Liu F-T, Stowell SR The role of galectins in immunity and infection. Nat Rev Immunol. 2023; 23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022–00829-7.
8. Rabkin SW, Tang JKK The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. Heart Fail Rev. 2021; 26(4):799–812. DOI: 10.1007/s10741-020–09913-3.
9. Zhong X, Qian X, Chen G, et al. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(3):197–203. DOI: 10.1111/1440–1681.13048.
10. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. Eur J of Heart Failure. 2020; 22:2205–2215. DOI:10.1002/ejhf.1990
11. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. Diabetes Care. 2020;43:1382–1391. DOI:10.2337/dc20-0598
12. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. Diagnostics. 2022;12:773. DOI: 10.3390/diagnostics12040773
13. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. Russian (Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(11):6162). DOI: 10.15829/1560–4071-2024-6162
14. Ramos-Santos K, Cortes-Telles A, Uc-Miam ME et al. Cystatin C is a marker for acute kidney injury, but not for mortality among COVID-19 patients in Mexico. Braz J Infect Dis. 2022; 26(3):102365. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102365
15. Chen D, Sun W, Li J et al. Serum Cystatin C and Coronavirus Disease 2019: A Potential Inflammatory Biomarker in Predicting Critical Illness and Mortality for Adult Patients. Mediat Inflamm. 2020; 2020: 3764515. DOI: 10.1155/2020/3764515
16. Zi M, Xu Y Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. Immunol Lett. 2018;196:80–90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006
17. Anavi S, Tirosh O iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. Free Radic Biol Med. 2020; 146:16–35. DOI: 10.1016/j.freer adbio med. 2019.10.411
18. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S et al. Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. Cell. 2021;184(1):149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025
19. Liua Y, Xiaa P, Caob W et al. Divergence between serum creatine and cystatin C in estimating glomerular filtration rate of critically ill COVID-19 patients. RENAL FAILURE. 2021; 43(1):1104–1114. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1948428
20. Li Y, Yang S, Peng D, et al. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. World J Clin Cases. 2020; 8(20): 4726–4734. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726 90
21. Molvin J, Jujic A, Bachus E et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. ESC Heart Fail. 2019; 6(5):992–999. DOI: 10.1002/ehf2.12486
22. Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, et al. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. Clin Kidney J. 2022;15(10):1807–1815. DOI: 10.1093/ckj/sfac133
23. Polat V, Bozcali E, Uygun T, et al. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. Acta Cardiol. 2016;71(2):191–197. DOI: 10.2143/AC.71.2.3141849
24. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Lab Physicians. 2020;12(2):126–132. DOI: 10.1055/s-0040–1716608
25. Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, et al. Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. Diagnostics (Basel). 2020;10(5):301. DOI: 10.3390/diagnostics10050301
26. Roberts MA, Srivastava PM, Hare DL, et al. Effect of haemodialysis and residual renal function on serum levels of galectin-3, B-type natriuretic peptides and cardiac troponin T.

Nephrology (Carlton). 2018; 23(12):1131-1138. DOI: 10.1111/nep.13179

27. Horiuchi YU, Wettersten N, VAN Veldhuisen DJ, et al. Galectin-3, Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients With Acute Heart Failure J Card Fail. 2023; 29(3):269–277. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.09.017
28. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. Eur J Heart Fail. 2015;17(2):214–223. DOI: 10.1002/ejhf.203
29. Hasenfuss G, Pieske B, Wachter, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. ESC Heart Fail. 2021; 8(2): 829–841. DOI: 10.1002/ehf2.13174

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, № 47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Юпатова М. И., Никитина Н. М., Гафурова Л. Р.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юпатова Мария Игоревна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-8120-4424

Никитина Наталья Михайловна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Гафурова Лейла Рустемовна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-5247-5815

Цель — определение клинического значения суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материалы и методы. В одномоментное одноцентровое исследование включены 47 мужчин с достоверным диагнозом АС в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст — 42,51 ± 6,04 лет), со средней продолжительностью АС — 17,26 ± 9,03 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия гипертонии по данным офисного измерения артериального давления (АД). Определялась активность АС на основании индексов BASDAI, ASDAS — CRP, выполнялось СМАД.

Результаты. Низкая активность АС зарегистрирована у 2 (4,3 %) пациентов, умеренная — у 20 (42,6 %), высокая — у 25 (53,2 %). Среди всех обследованных пациентов у 16 (34 %) был выявлен нормальный суточный профиль АД (тип «диппер»), нарушение суточного профиля АД — у 31 (66 %) пациента. Между двумя группами не было достоверных различий по частоте встречаемости нарушений суточного профиля АД (p = 0,547). Длительность АС у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (ранее установленной и выявленной при помощи СМАД) была выше, чем у пациентов без АГ по данным СМАД (p = 0,035). Маскированная АГ по данным СМАД была обнаружена у 10 (43,5 %) пациентов 2 группы, из них у 5 (50 %) пациентов был нарушен суточный профиль АД.

Заключение. АГ у больных со спондилоартритами может протекать субклинически. Около половины пациентов, отрицающих наличие у себя АГ, страдали маскированной АГ, из них ровно половина имела нарушение суточного профиля АД. Это делает необходимым выполнение СМАД для раннего выявления АГ у пациентов с АС.

Ключевые слова: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, артериальная гипертензия, маскированная артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, кардиоваскулярная коморбидность.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (917) 328-1313. E-mail: agent.smi@mail.ru

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 25.06.2025
Принята: 07.08.2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Юпатова М. И., Никитина Н. М., Гафурова Л. Р. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):33-38. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-33-38

Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in patients with ankylosing spondylitis

Yupatova M. I., Nikitina N. M., Gafurova L. R.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia.

AUTHORS

Maria I. Yupatova, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0001-8120-4424

Natalia M. Nikitina, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Leila R. Gafurova, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0001-5247-5815

The aim of the study was to determine the clinical significance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Methods. A cross-sectional, single-center study included 47 men with a confirmed diagnosis of AS, aged 18 to 60 years (mean age 42.51 ± 6.04 years), with a mean disease duration of 17.26 ± 9.03 years. All patients were divided into two groups depending on the presence of hypertension based on office blood pressure (BP) measurement. AS activity was assessed using BASDAI and ASDAS–CRP indices. ABPM was performed in all patients.

Results. Low AS activity was observed in 2 (4.3%) patients, moderate in 20 (42.6%), and high in 25 (53.2%). A normal circadian BP profile ("dipper" type) was found in 16 (34%) patients, while impaired circadian BP regulation was observed in 31 (66%). No significant differences were identified between the two groups regarding the prevalence of abnormal BP profiles (p = 0.547). The duration of AS was significantly longer in patients with arterial hypertension (AH) (both previously diagnosed and newly detected by ABPM) compared with those without AH according to ABPM data (p = 0.035). Masked AH, as revealed by ABPM, was found in 10 (43.5%) patients from the second group; among them, 5 (50%) also had an impaired circadian BP profile.

Conclusion. Arterial hypertension in patients with spondyloarthritis may remain subclinical. Nearly half of the patients who denied having AH were found to have masked hypertension, and half of them exhibited abnormal circadian BP profiles. These findings underscore the necessity of ABPM for the early detection of hypertension in patients with AS.

Keywords: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, arterial hypertension, masked arterial hypertension, circadian blood pressure profile, cardiovascular comorbidity.

Conflict of interests: none declared.

Recieved: 25.06.2025
Accepted: 07.08.2025

For citation: Yupatova M. I., Nikitina N. M., Gafurova L. R. Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in patients with ankylosing spondylitis. 2025. 13(47):33-38. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-33-38

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АС — анкилозирующий спондилит
БПВП — базисные противовоспалительные препараты
ГИБП — генно-инженерные противовоспалительные препараты

ГК — глюкокортикоиды
ДАД — диастолическое артериальное давление
МАГ — маскированная артериальная гипертензия
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
РА — ревматоидный артрит
РЗ — ревматические заболевания
САД — систолическое артериальное давление
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
СПА — спондилоартриты
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФР — факторы риска
ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смертности во всем мире [1].

Развитию ССЗ способствуют факторы риска (ФР), которые подразделяют на немодифицируемые (пол, возраст, раса, генетика и другие) и модифицируемые (курение, гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, возраст, сахарный диабет и др.) [2].

Объединенный анализ данных 112 когортных исследований, проведенных в 34 странах с участием 1 518 028 человек показал, что вклад модифицируемых ФР в ССЗ в общей популяции около 50 %. Самым значимым из всех модифицируемых ФР является АГ [2].

Среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в структуре смертности также лидируют ССЗ, при этом риск их развития существенно превышает таковой в общей популяции [3]. Причиной этого является повышение частоты встречаемости традиционных ФР и факторов, связанных с самим воспалением [4].

По данным крупнейшего перекрестного обсервационного исследования распространенности сопутствующих заболеваний и ФР среди пациентов со спондилоартритами (СПА) (COMOSPA), в данной группе пациентов наиболее распространены ФР ССЗ, среди которых лидирует АГ [5].

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [6]. Данное заболевание поражает, в основном, лиц молодого и трудоспособного возраста, постепенно приводя их к инвалидизации. Развитие АГ и, как следствие, ускорение ССЗ сокращает трудовой потенциал и значительно ухудшает качество жизни у этой категории пациентов.

Диагностика АГ включает проведение «офисного» измерения артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД (СМАД).

В зависимости от суточного профиля АД всех больных с АГ можно разделить на четыре группы. Нормальным суточным профилем считается вариант диппер, при котором отмечается снижение АД в ночное время на 10–20 % по сравнению с дневными величинами. Другие варианты суточного профиля АД — нон-диппер, найт-пикер и овер-диппер — сопровождаются повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

При использовании СМАД возможно выявить «маскированную» АГ (МАГ), которая диагностируется у пациентов с нормальными показателями АД, измеренным в медицинском учреждении, но с повышенными значениями АД, измеренным вне медицинского учреждения.

Впервые МАГ была описана более 20 лет назад, сразу же став предметом научного интереса [8]. За годы изучения этой проблемы стало известно, что риск развития осложнений при МАГ выше, чем у пациентов с нормотензией, и сопоставим с риском фатальных сердечно-сосудистых событий при манифестированной АГ [9].

В общей популяции распространенность МАГ составляет 8,5–16,6 % [10]. При РА — 11,4 % [11].

У пациентов с АС подобные исследования не проводились, поэтому значение выполнения СМАД у данной категории больных в настоящее время не определено.

Цель исследования — определение клинического значения СМАД у пациентов с АС.

Материалы и методы

В одномоментное одноцентровое исследование включено 47 мужчин с достоверным диагнозом АС (согласно Нью-Йоркским критериям, 1984 [12]), находившиеся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Средний возраст пациентов составил 42,51 ± 6,04 лет, средняя продолжительность АС — 17,26 ± 9,03 лет. Низкая активность АС отмечалась

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-33-38

у 2 (4,3 %), умеренная — у 20 (42,5 %), высокая — у 25 (53,2 %) среди всех обследованных пациентов. В зависимости от наличия АГ все пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли пациенты с установленной АГ — 24 (51,1 %), во 2-ю — пациенты, у которых ранее не была диагностирована гипертония по данным офисного измерения АД — 23 (48,9 %). Пациенты 1 группы получали адекватную антигипертензивную терапию в стабильной дозе на протяжении не менее 2-х недель, сохраняя АД в пределах целевых значений. Группы были сопоставимы по возрасту и активности АС ($p > 0,05$).

Активность АС устанавливалась на основании индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS–CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [12]. СМАД выполнялось с использованием аппарата BPLab (ООО "Петр Телегин», Россия).

Критериями исключения из исследования стали: наличие у пациентов других РЗ, кроме АС, нарушение функции щитовидной железы, перенесенный инфаркт, инсульт, а также любая сопутствующая патология в фазе обострения.

Ограничением исследования стал относительно небольшой объем выборки, что не позволило установить взаимосвязи между тяжестью течения АС и частотой МАГ, а также гендерные границы. Исследование не имело источников финансирования.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.11 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % ДИ. В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

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

Все участники были подробно информированы и предоставили информированное письменное согласие. Все процедуры были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Группы не различались по возрасту, активности АС, однако пациенты из 1 группы имели более длительный стаж болезни ($p < 0,035$).

По уровню С-реактивного белка (СРБ), активности АС значимых различий между группами найдено не было. Количество пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в постоянном режиме, находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) между группами также значимо не различалось.

Результаты СМАД обследованных пациентов представлены в таблице 2.

По результатам СМАД, среди всех обследованных пациентов у 16 (34 %) был выявлен нормальный суточный профиль АД (тип «диппер»), нарушение суточного профиля АД — у 31 пациентов (66 %). Из них профиль «нон-диппер» встречался у 22 (71 %), «овер-диппер» — у 3 (9,7 %), «найт-пикер» — у 6 (19,3 %). Между двумя группами не было выявле-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с АС в зависимости от наличия АГ

Характеристика	Группа 1 (АС + АГ), n=24	Группа 2 (АС без АГ), n=28	Значимость различий, p
Возраст, M (SD)	44,08 (6,68)	40,87 (4,92)	0,068
Длительность заболевания, M (SD)	19,96 (8,93)	14,43 (8,43)	0,035*
СРБ, Me [IQR]	7,35 [3,30; 24,50]	15,00 [3,90; 28,65]	0,595
Активность низкая, абс., %	0 (0,0 %)	2 (8,7 %)	0,310
Активность средняя, абс., %	10 (41,7 %)	10 (43,5 %)	
Активность высокая, абс., %	14 (58,3 %)	11 (47,8 %)	
Терапия НПВП в постоянном режиме	23 (95,8 %)	22 (95,7 %)	1,000
Терапия БПВП	10 (43,5 %)	10 (41,7 %)	1,000
Терапия ГИБП	9 (37,5 %)	4 (17,4 %)	0,193
Прием ГК	18 (75 %)	13 (56,5 %)	0,227

Примечание. * — различия статистически значимы (p<0,05)

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с АС в зависимости от исходного наличия АГ

Характеристика	Группа 1 (АС + АГ), n=24	Группа 2 (АС без АГ), n=23	Значимость различий, p
Средний уровень САД в дневные часы M (SD), мм рт. ст.	133,96 (12,50)	125,74 (15,17)	0,048*
Средний уровень ДАД в дневные часы M (SD), мм рт. ст.	85,67 (8,11)	84,78 (11,18)	0,759
Средний уровень САД в ночные часы M (SD), мм рт. ст.	125,33 (17,86)	113,30 (16,86)	0,022*
Средний уровень ДАД в ночные часы M (SD), мм рт. ст.	78,21 (12,07)	75,52 (10,89)	0,428
Нарушение суточного профиля АД	17 (70,8 %)	14 (60,9 %)	0,547
Средняя ЧСС, M (SD), уд/мин	72,79 (11,60)	71,91 (10,06)	0,783

Примечание. * — различия статистически значимы (p<0,05)

но достоверных различий по частоте встречаемости нарушений суточного профиля АД (p = 0,547).

Среднее САД было значимо выше в 1 группе в дневные (p = 0,048) и ночные часы (p = 0,022). По среднему уровню диастолического АД (ДАД) значимых различий между группами найдено не было как в дневные (p = 0,759), так и в ночные часы (p=0,428).

МАГ по данным СМАД была обнаружена у 10 (43,5 %) пациентов 2 группы, из них у 5 (50 %) пациентов имело место нарушение суточного профиля АД.

Обсуждение

Повышенная частота ССЗ у пациентов с РЗ может быть объяснена сочетанием традиционных ФР с воспалением, оксидативным стрессом, использованием БПВП, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), глюкокортикоидов (ГК), НПВП [4, 13].

В поиске связи уровня СРБ и развития АГ, за 20 525 женщинами-медиками из США в возрасте старше 45 лет с нормотензией при исходной оценке наблюдали в среднем 7,8 лет, регистрируя случаи развития гипертензии. В скорректированных моделях увеличение исходного СРБ на 1 SD приводило к скорректированному относительному риску развития АГ в 1,14 раза, из чего следует, что усиление воспаления явно предшествовало клиническому АД [14]. Тот факт, что АГ, по-видимому, связана с аутоиммунным воспалением, вызывает потребность исследовать ее сочетание с различными РЗ.

В данном исследовании было выявлено, что пациенты, страдающие АС более длительно, чаще имеют АГ, а почти каждый второй пациент с АС, отрицающий у себя АГ, имеет МАГ. Вероятно, это вносит весомый вклад в увеличение частоты развития ССЗ в данной группе пациентов.

Распространенность МАГ при АС составляет 21,3 %, что превышает таковую в общей популяции и среди пациентов с РА (табл. 3).

Таким образом, наблюдается высокая тенденция к исследованию профиля АД у пациентов с РЗ, и получаемые результаты привлекают внимание

Таблица 3

Частота встречаемости МАГ в различных группах населения

Группа	Частота встречаемости МАГ
Общая популяция, n=7700	8,5–16,6 %
Пациенты с РА, n=31	11,4 %
Пациенты с АС, n=23	21,3 %

к проблеме гиподиагностики АГ, как к одной из составляющих высокого риска ССЗ в данной нозологической группе.

Примечательно, что АГ является модифицируемым ФР, поэтому может успешно выступать мишенью для воздействия в рамках профилактики ССЗ и смертности. Следовательно, выполнение СМАД пациентам с АС необходимо для своевременного выявления и коррекции АГ.

Заключение

СПА являются заболеваниями с доказанным кардиоваскулярным риском. АГ у больных АС может протекать субклинически. Около половины пациентов, отрицающих наличие у себя АГ, страдали МАГ, из них ровно у половины было установлено нарушение суточного профиля АД. Это делает необходимым выполнение СМАД для раннего выявления АГ у пациентов с АС, ведь своевременная диагностика позволит оптимизировать терапию пациентов, тем самым отдалив развитие ССЗ у данной категории больных.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения значения МАГ для стратификации сердечно-сосудистого риска не только у пациентов с АС, но и с другими РЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Boytsov SA, Pogosova NV Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. Russian (Бойцов С. А., Погосова Н. В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560–4071-2023-5452
2. Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Ojeda FM, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. N Engl J Med. 2023;389(14):1273–1285. DOI: 10.1056/NEJMoa2206916
3. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. Lancet. 2022; 3; 400(10354): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01349–6
4. Toussirot E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. Current Insights. Front Med (Lausanne). 2021; 8;8:782150. DOI: 10.3389/fmed.2021.782150
5. Llop M, Gratacós J, Moreno M, et al. Sex differential impact of comorbidities in spondyloarthritis: data from COMOSPA study. RMD Open. 2024; 30;10(1):e003776. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003776
6. Gaydukova IZ, Mazurov VI. Ankylosing spondylitis. In: Clinical rheumatology. Guide for doctors. 3rd ed., revised. Mazurov V. I., ed. M.:Ye-noto, 2021:127–141. Russian (Гайдукова И. З., Мазуров В. И Анкилозирующий спондилит. В кн.: Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и допол.; Под ред. Мазурова В. И. М.: Е-ното, 2021:127–141).
7. Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, et al. Elevated asleep blood pressure and non-dipper 24h patterning best predict risk for heart failure that can be averted by bedtime hypertension chronotherapy: A review of the published literature. Chronobiol Int. 2023;40(1):63–82. DOI: 10.1080/07420528.2021.1939367
8. Kyriakoulis KG, Kollias A, Stergiou GS. Masked hypertension: how not to miss an even more silent killer. Hypertens Res. 2023;46(3):778-780. DOI: 10.1038/s41440-023-01182-5
9. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. Russian (Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Parati G, Ochoa JE White Coat and Masked Hypertension. Hypertension. 2024. 24: 144–160. DOI: 10.1016/B978-0–323-88369-6.00012-8
11. Osipova IV, Starodubova YN. Prediction of Cardiovascular Diseases in Women With Rheumatoid Arthritis. Kardiologiia. 2024;31;64(1):67–79. Russian (Осипова И. В., Стародубова Ю. Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. Кардиология. 2024;64(1):67–79). DOI: 10.18087/cardio.2024.1.n2616
12. Moiseev S, Novikov P, Gulyaev S, et al. Ankylosing spondylitis: diagnostic challenges and efficacy of upadacitinib. Clin Pharmacol Ther. 2021;30(4):62–70. Russian (Моисеев С. В., Новиков П. И., Гуляеев С. В. и др. Анкилозирующий спондилит: подходы к диагностике и клиническая эффективность упадацитиниба. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(4):62–70). DOI: 10.32756/0869–5490-2021-4-62-70
13. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Association With Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72(11):1645–1652. DOI: 10.1002/acr.24070
14. Caiazzo E, Sharma M, Rezig AOM, et al. Circulating cytokines and risk of developing hypertension: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2024; 200:107050. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.107050

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, №47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с состояниями тревоги и депрессии

Попонина Т. М.[1], Репин А. Н.[2], Попонина Ю. С.[1, 2], Гундерина К. И.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия.
[2] Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попонина Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6900-6190

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением амбулаторной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-8167-1778

Гундерина Ксения Ивановна, врач-кардиолог отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-0804-4334

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первые места в структуре причин смертности, причем наиболее высокая смертность выявлена при обострении ишемической болезни сердца (ИБС). Была показана высокая частота встречаемости аффективных расстройств у больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах.

Цель обзорной статьи — изложить и проанализировать данные международных и национальных исследований за 2016–2024 годы, посвященные особенностям ОКС, ассоциированных с тревожно-депрессивными расстройствами.

Материал и методы. При подготовке статьи использованы материалы из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других исследовательских платформах с 2016 по 2024 годы.

Результаты. Наряду с общепризнанными факторами риска (ФР) развития ССЗ, такими, как, например, как артериальная гипертензия, курение, ожирение, стресс, тревога и депрессия также рассматриваются как ФР. Вследствие нарушения гемодинамики при ОКС возможно возникновение ишемических повреждений

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (906) 948-0647. E-mail: posv@mail.tomsknet.ru

головного мозга, что сопровождается развитием как тяжелых состояний, например, сосудистого делирия, так и менее тяжелых нарушений, проявляющихся когнитивными расстройствами, нарушениями сна, тревогой и/или депрессией.

Заключение. На сегодняшний день отсутствуют четкие совместные рекомендации кардиологов и психиатров по выявлению и коррекции психических расстройств у пациентов с ОКС. Психологические и фармакологические вмешательства могут иметь положительный эффект и их следует рассматривать для пациентов с ОКС с депрессией, тревогой и стрессом. Перед выпиской всем пациентам рекомендуется оценить наличие психических расстройств с использованием валидизированных опросников и консультации психиатра при необходимости.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стресс, тревога, депрессия, факторы риска, делирий, внезапная сердечная смерть, антидепрессанты.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 25.06.2025
Принята: 02.08.2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Попонина Т. М., Репин А. Н., Попонина Ю. С., Гундерина К. И. Особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с состояниями тревоги и депрессии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):39-45. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-39-45

Features of acute coronary syndrome associated with anxiety and depression disorders

Poponina T. M.[1], Repin A. N.[2], Poponina Y. S.[1, 2], Gunderina K. I.[2]

[1] Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia.
[2] Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk, Russia

AUTHORS

Tatiana M. Poponina, MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Cardiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6900-6190

Alexey N. Repin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Yuliya S. Poponina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Cardiologist of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8167-1778

Kseniya I. Gunderina, MD, Cardiologist of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0804-4334

Cardiovascular Diseases (CVDs) are a leading cause of death, with the highest mortality rates observed during exacerbations of Coronary heart disease (CHD). A high incidence of affective disorders has been demonstrated in patients after acute coronary syndrome (ACS), both in the inpatient and outpatient settings.

The aim of this review is to present and analyze data from national and international studies on the features of ACS, associated with anxiety and depression disorders, published between 2016 and 2024.

Methods. The review was prepared using materials from peer-reviewed articles published on PubMed, eLIBRARY. RU, cyberleninka.ru, and the other resources from 2016 to 2024 were used.

Results. Along with well-established cardiovascular risk factors (RFs), such as arterial hypertension, smoking, and obesity, stress, anxiety, and depression are also recognized as risk factors. Due to hemodynamic disturbances in ACS, ischemic brain injuries may occur. These can lead to severe conditions, such as vascular delirium, as well as less severe disorders manifesting as cognitive impairment, sleep disorders, anxiety and/or depression.

Conclusion. To date, there are no clear, joint cardiology and psychiatry guidelines on diagnosis and man-

agement of psychiatric disorders in patients with ACS. Psychological and pharmacological interventions can have a positive effect and should be considered for ACS patients with depression, anxiety, and stress. Prior to discharge, all patients should be screened for mental disorders using validated questionnaires and, if necessary, a psychiatric consultation.
Keywords: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, stress, anxiety, depression, risk factors, delirium, sudden cardiac death, antidepressants.

Conflict of interests: none declared.

Accepted: 25.06.2025
Received: 02.08.2025

For citation: Poponina T. M., Repin A. N., Poponina Y. S., Gunderina K. I. Features of Acute Coronary syndrome associated with anxiety and depression disorders. 2025. 13(47):39-45. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-39-45

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДИ — доверительный интервал
ЕКО — Европейское кардиологическое общество
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапиии
ОШ — отношение шансов
ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистое событие
ТДР — тревожно-депрессивные расстройства
ФР — факторы риска
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), по-прежнему, занимают первые места в структуре причин смертности, причем наиболее высокая смертность выявлена при обострении ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Была показана высокая частота встречаемости аффективных расстройств у больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах [2, 3]. Эксперты Европейского кардиологического общества (ЕКО) и Американской кардиологической ассоциации выявили все большее влияние психосоциальных факторов, таких как стресс, депрессия и тревога, на развитие и прогрессирование ССЗ [4–6]. Вследствие нарушения гемодинамики при ОКС возможно возникновение ишемических повреждений головного мозга, что сопровождается развитием как тяжелых состояний, например, сосудистого делирия, так и менее тяжелых нарушений, проявляющихся когнитивными расстройствами, нарушениями сна, тревогой и/или депрессией [7–9].

Цель обзорной статьи — изложить и проанализировать данные международных и национальных исследований за 2016–2024 годы, посвященные особенностям острых коронарных синдромов, ассоциированных с тревожно-депрессивными расстройствами.

Материал и методы

При подготовке статьи использованы материалы из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других исследовательских платформах с 2016 по 2024 годы.

Результаты

В последние годы, наряду с общепризнанными факторами риска (ФР) развития ССЗ, такими, как, например, как артериальная гипертензия, курение, ожирение, стресс, тревога и депрессия также рассматриваются как ФР [10]. Однако на сегодняшний день отсутствуют четкие совместные рекомендации кардиологов и психиатров по выявлению и коррекции психических расстройств у пациентов с ОКС. Так, в обновленных рекомендациях 2023 года ЕКО по ОКС [10] тревожно-депрессивным расстройствам (ТДР) при ОКС посвящен только абзац «13.2.4. Психологические соображения», в котором исследователи отразили, что депрессия, тревога, стресс связаны с худшими результатами. Психологические и фармакологические вмешательства могут иметь положительный эффект, и их следует рассматривать для пациентов с ОКС с депрессией, тревогой и стрессом. Перед выпиской всем пациентам рекомендуется оценить наличие психических расстройств с использованием валидизированных

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-39-45

опросников и консультации психиатра при необходимости [5, 10].

Частота встречаемости стресса, тревожно-депрессивных расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях

Метаанализ 15 международных клинических исследований показал, что тревога, депрессия, а также психосоциальный стресс сопровождаются увеличением риска развития ССЗ на 28 % [11]. Чаще всего ТДР наблюдались у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), при хронической сердечной недостаточности (ХСН), после мозговых инсультов, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также после проведения высокотехнологичного лечения: операциях аортокоронарного шунтирования, имплантациях кардиовертеров-дефибрилляторов [12–14]. У 65 % людей с ОИМ выявлены симптомы хронической депрессии, при этом у каждого пятого из них было диагностировано ТДР [15]. Согласно данным исследований [16], у пациентов с ОИМ симптомы тревоги, депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) встречаются соответственно в 9–60 %, 11–20 % и 12–19 %. Стресс, тревога, депрессия предшествуют развитию ОИМ в 6–25 % случаях [17]. Таким образом, согласно данных экспертов ЕКО, был сделан вывод об отрицательном влиянии тревоги, депрессии, ПТСР у пациентов с ССЗ [18]. Derisi M. M. и соавт. упоминают в своей работе об увеличении частоты психических расстройств среди пациентов с ИБС на 25,55 % за период с 2000 по 2021 годы по сравнению с 1984–2000 годами [19]. Стресс, тревога и депрессия встречаются соответственно у 58 %, 33 % и 31 % пациентов с ССЗ [20, 21].

Стресс, тревога и депрессия и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений

Метаанализ 17 проспективных исследований, в которых было проанализировано состояние

39 038 больных с ОКС, выявлено увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) на 25 % у пациентов с ОКС, ассоциированными с тревогой, но тревога не была статистически значимо связана с риском смертности после поправки на депрессию (p=0,37) [22]. Возможными причинами связи депрессии и увеличения частоты неблагоприятных ССС стали: отсутствие приверженности к соблюдению здорового образа жизни (курение, низкая физическая активность и др.), прием медикаментозных средств и участие в программах реабилитации. ОКС могут вызывать посттравматический стресс, а ПТСР, вызванное ОКС, в свою очередь, может увеличить риск последующих неблагоприятных ССС и смертности у пациентов. Клинически значимые симптомы ПТСР, вызванные ОКС, связаны с удвоением риска смерти и/или рецидива ОКС (относительный риск 2,00; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,69–2,37) у пациентов с ОКС с клинически значимыми симптомами ПТСР по сравнению с пациентами без симптомов ПТСР [22].

Mujkanovic J. и соавт. изучили все случаи смерти жителей Дании в возрасте от 18 до 90 лет в 2010 году, проанализировав свидетельства о смерти и протоколы вскрытия: из 4,3 млн жителей авторы проанализировали 45 703 случая смерти, из которых 6002 были вызваны внезапной сердечной смертью (ВСС) [23]. Частота возникновения ВСС была в 1,79–6,45 раза выше среди пациентов с психическими расстройствами, чем в общей популяции, и зависела статистически значимо от возраста ($p < 0,001$ во всех возрастных группах). Анализируя все свидетельства о смерти и отчеты о вскрытии, особое внимание авторами было уделено препаратам, которые выписывали погибшим[1].

В новом исследовании, представленном EHRA в 2025 году, на научном конгрессе Европейского общества кардиологов, исследователи показали, что по сравнению с общей популяцией, не принимавшей антидепрессанты в анамнезе, у людей с анамнезом приема антидепрессантов повышен риск ВСС, причем прием антидепрессантов в течение 1–5 лет увеличивает риск ВСС на 56 %, а у пациентов, принимавших антидепрессанты в течение шести и более лет, риск увеличивается более чем вдвое. Возможными причинами связи приема антидепрессантов и повышенного риска ВСС были названы как потенциальные побочные эффекты антидепрессантов, так и более тяжёлое течение основного заболевания, неудовлетворительное состояние ССС. Повышать риск ВСС может также несоблюдение здорового образа жизни[1].

[1] Mujkanovic J, Warming PE, Kessing LV et al. Use of antidepressant medication linked to substantial increase in risk of sudden cardiac death. https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Use-of-antidepressant-medication-linked-to-substantial-increase-in-risk-of-sudden-cardiac-death

Делирий и неблагоприятные исходы острого инфаркта миокарда

Делирий — острое состояние, которое характеризуется спутанностью сознания, острыми нарушениями внимания, сознания или мышления, развивающимися в течение нескольких часов или дней по причине заболевания или воздействия лекарственных средств. Делирий невозможно объяснить альтернативным диагнозом или коматозным состоянием [24].

Формы, основные признаки и симптомы делирия

Выделяют три формы делирия: гипоактивную, гиперактивную и смешанную. К основным признакам и симптомам делирия относятся: нарушение внимания (97%), долгосрочное ухудшение памяти (89%), кратковременное ухудшение памяти (88%), дезориентация (76%), снижение визуально-пространственных способностей (87%), речевые нарушения (57%), нарушения восприятия (50%) [25]. Для верификации делирия применяется Монреальская когнитивная шкала (MoCA), а также метод оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit — CAM–ICU). Частота встречаемости делирия у пациентов с ОИМ составляет 1,4–11%. Делирий не только удлиняет сроки госпитализации, но и повышает в 1,4–1,9 раза госпитальную летальность [26, 27].

Факторы риска развития делирия

К предрасполагающим факторам развития делирия относят: пожилой возраст, мужской пол, заболевания центральной нервной системы (деменция, инсульт, болезнь Паркинсона), нарушения зрения или слуха, алкогольная интоксикация, иммобилизация, алкоголизм на фоне обезвоживания [24, 25, 27].

Инициирующими факторами развития делирия являются: употребление и/или отмена наркотических, токсических и других психотропных веществ, тяжелое острое заболевание, инфекция мочевыводящих путей, гипоксемия, гипонатриемия, шок, анемия, болевой синдром, катетеризация мочевого пузыря, хирургические вмешательства, поступление в отделение реанимации и интенсивной терапиии (ОРИТ), большое количество лечебных манипуляций. Выделяют лекарственные ФР развития делирия: наркотические анальгетики (в первую очередь, морфин); психотропные (бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, галоперидол, фенотиазины, препараты белладонны, антипаркинсонические препараты); препараты с антихолинергической активностью, некоторые антибиотики, кодеин, циметидин, каптоприл, дипиридамол, гипотиазид, дигоксин, фуросемид, изосорбида динитрат, нифедипин, преднизолон, теофиллин и другие препараты: антигистаминные, слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы h2-гистаминовых рецепторов, антикоагулянты.

Частота делирия может варьироваться от 5,7% у пациентов с ОИМ, поступивших в ОРИТ, до 40%, у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Делирий как клиническое проявление синдрома остро возникшей мозговой дисфункции на фоне инфаркта миокарда (ИМ), является серьезным осложнением основного заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов у пациентов с делирием и инфарктом миокарда

У пациентов с делирием и ИМ эффективность и безопасность антипсихотических препаратов (нейролептиков) на сегодняшний день изучена недостаточно. При анализе девяти обсервационных исследований шансы на развитие ОИМ были в 1,88 раза выше (отношение шансов (ОШ) 1,88, 95% ДИ 1,39, 2,54) у пользователей антипсихотиков по сравнению с лицами, которые не принимали антипсихотики. Анализ подгрупп выявил ОШ 2,48 (95% ДИ 1,66, 3,69) среди пациентов с шизофренией и ОШ 2,64 (95% ДИ 2,48, 2,81) среди краткосрочных (<30 дней) потребителей антипсихотиков. Авторы этого метаанализа подтверждают повышенный риск ИМ у потребителей антипсихотических препаратов, демонстрируя повышенный и более выраженный риск развития ОИМ у краткосрочных пользователей [28]. В ряде исследований мужской пол, диагноз шизофрении и периоды воздействия антипсихотических препаратов <60 дней были связаны с более высоким риском развития ИМ [29]. В большой общенациональной когорте пациентов, поступивших в больницу, Park Y. и соавторы обнаружили небольшое увеличение риска смерти в течение недели после начала лечения галоперидолом по сравнению с атипичными нейролептиками [30], причем повышенный риск был отмечен в течение первых четырех дней и перестал проявляться к 5-му дню наблюдения. Эти результаты согласуются с более высоким риском смертности, связанной с началом применения типичных антипсихотиков по сравнению с атипичными, согласно большому объему данных предыдущих исследований в амбулаторных условиях. Результаты данного исследования показывают, что атипичные антипсихотики могут быть менее вредным вариантом лечения для пожилых людей с ОИМ [30].

Заключение

ИБС и психические расстройства являются ведущими причинами заболеваемости и смертности не только в России, но и во всем мире. Из-за высокой распространенности депрессии и смертности от ИМ и ИБС во всем мире наблюдаемая связь между депрессией, ИМ и ВСС имеет важное социальное значение. Психологические и фармакологические вмешательства могут иметь положительный эффект, и их следует рассматривать для пациентов с ОКС, ассоциированным с депрессией, тревогой и стрессом. Перед выпиской всем пациентам рекомендуется оценить наличие психических расстройств с использованием валидизированных опросников и консультации психиатра при необходимости. Своевременное выявление, лечение и профилактика тревоги и депрессии могут существенно снизить риск ИМ и ВСС. Однако на сегодняшний день имеются противоречивые данные по эффективности и безопасности применения антипсихотических препаратов у пациентов с ОИМ и делирием. В будущем высока необходимость создания национальных рекомендаций по диагностике и лечению коморбидных психических расстройств у пациентов с ССЗ для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, психиатров и врачей других специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Vaduganathan M, Mensah G A, Turco J V et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. A Compass for Future Health. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005
2. Belialov FI, Sumin AN, Garganeeva NP et al. Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the baikal psychosomatic association and the siberian psychosomatic association. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S):222–253. Russian (Белялов Ф. И., Сумин А. Н., Гарганеева Н. П. и др. Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S):222–253. DOI: 10.17802/2306–1278-2024-13-3S-222-253
3. Nonka TG, Lebedeva EV, Repin AN Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders. Therapeutic archive. 2024;96(1):17–21. Russian (Нонка Т. Г., Лебедева Е. В., Репин А. Н. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств. Терапевтический архив. 2024;96(1):17–21). DOI:10.26442/00403660.2024.01.202560
4. Thompson DR Which Females Have the Highest Rates of Depression and Anxiety Following Acute Coronary Syndrome? Cardiology. 2023;148(1):20–22. DOI: 10.1159/000528624
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
6. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(10):e763-e783. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000947
7. Panteleev OO, Ryabov VV. Delirium in a patient with myocardial infarction. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(3):49–55. Russian (Пантелеев О. О., Рябов В. В. Делирий у больного инфарктом миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(3):49–55). DOI: 10.29001/2073–8552-2022-37-3-49-55
8. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death. A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Medicine. 2016;95(6):e2815-9. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815
9. Poponina TM, Gunderina KI, Poponina YuS, Ryabov VV. Analysis of the S100B protein level in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive symptoms. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(2):82–88. Russian (Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Рябов В. В. Анализ уровня белка S100B у пациентов с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными симптомами. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.2023;38(2):82–88). DOI: 10.29001/2073–8552-2023-38-2-82-88
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. European Heart Journal. 2023; 44: 3720–3826. DOI: /10.1093/eurheartj/ehad191
11. Gaffey AE, Gathright EC, Fletcher LM, Goldstein CM. Screening for Psychological Distress and Risk of Cardiovascular Disease and Related Mortality: A Systematized Review, Metaanalysis, and Case for Prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2022;42(6):404–415 DOI: 10.1097/HCR.0000000000000751
12. Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Fisher YA, et al. Impact of Depressive Symptoms on All-Cause Mortality in Patients with Congestive Heart Failure After Cardiac Resynchronization Therapy. Cardiology. 2019;59(1):5–11. Russian (Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А. и др. Влияние депрес-

сивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология.2019;59(1):5–11). DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10211

13. Kronish IM, Edmondson D, Moise N, et al. Posttraumatic stress disorder in patients who rule out versus rule in for acute coronary syndrome. Gen Hosp Psychiatry. 2018; 53:101–107. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2018.02.007
14. Ben-Shoshan J, Segman-Rosenstveig Y, Arbel Y, et al. Comparison of Triggering and Nontriggering Factors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Extent of Coronary Arterial Narrowing. Am J Card. 2016;117(8):1219–1223. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.038
15. Tofler GH, Kopel E, Klempfner R, et al. Triggers and Timing of Acute Coronary Syndromes. Am J Card. 2017;119(10):1560–1565. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.022
16. Chan B, Buckley T, Tofler G, et al. Emotional Stress and Physical Exertion as Triggers of Acute Myocardial Infarction. American Journal of Cardiology. 2023;203:285–287. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.07.085
17. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, et al. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2016;134:1059–1067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European. Heart J. 2016;37:2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
19. Derisi MM, Nasiri MJ, Aryan A et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2022;27:12. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_864_20
20. Karami N, Kazeminia M, Karami A, et al. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in cardiac patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2023;324:175–189. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.055
21. Lissåker CT, Norlund F, Wallert J, et al. Persistent emotional distress after a first-time myocardial infarction and its association to late cardiovascular and non-cardiovascular mortality. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(14):1510–1518. DOI: 10.1177/2047487319841475
22. Li J, Ji F, Song J, et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(7):e034135. DOI:10.1136/bmjopen-2019–034135
23. Mujkanovic J, Warming PE, Kessing LV et al. Nationwide burden of sudden cardiac death among patients with a psychiatric disorder. Heart. 2024; 110(23):1365–1371. DOI: 10.1136/heartjnl-2024–324092
24. Patil S, Gonuguntala K, Rojulpote C et al. Delirium is an important predictor of mortality in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction: Insight from National Inpatient Sample database. Coron. Artery Dis. 2020;31(8):665–670. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000978
25. Grover S, Ghosh A, Sarkar S et al. Delirium in Intensive Care Unit: Phenomenology, subtypes, and factor structure of symptoms. Indian J. Psychol. Med. 2018;40(2):169–177.DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_274_17
26. Abdullah A, Eigbire G, Salama A, et al. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample. Clin Cardiol. 2018;41(7):910–915. DOI: 10.1002/clc.22972
27. Jäckel M, Zotzmann V, Wengenmayer T, et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;6:1072–1081. DOI: 10.1002/ccd.29275
28. Yu ZH, Jiang HY, Shao L, et al. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(3):624–32. DOI:10.1111/bcp.12985
29. Huang K-L, Fang C-J, Hsu C–C, et al. Myocardial infarction risk and antipsychotics use revisited: a meta-analysis of 10 observational studies. Journal of Psychopharmacology. 2017;31(12):1544–1555. DOI: 10.1177/0269881117714047
30. Park Y, Bateman BT, Kim DH, et al. Use of haloperidol versus atypical antipsychotics and risk of in-hospital death in patients with acute myocardial infarction: cohort study. BMJ. 2018;360. DOI: 10.1136/bmj.k1218

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

Современные тенденции в гиполипидемической терапии

Панахова Д. З., Мирзабекова К. Н.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панахова Диана Зейнуллаховна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия. ORCID: 0000-0003-0719-8980

Мирзабекова Карина Низамовна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия. ORCID: 0009-0001-8034-3374

Несмотря на лечение статинами, пациенты с избыточным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов имеют довольно высокий риск развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

В течение последних десяти лет активно проводились исследования по разработке препаратов для лечения гиперлипидемии. Гиполипидемические препараты применяются для лечения пациентов с непереносимостью статинов, а также в случаях, когда больные переносят статины, однако в соответствии с рекомендациями не может быть достигнут необходимый уровень ХС ЛПНП. Инклизиран — небольшая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, которая нацелена на пропротеинконвертазу субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), проявляет эффекты, подобные воздействию моноклональных антител PCSK9. Бемпедоевая кислота является ингибитором фермента АТФ-цитратлиазы и на сегодняшний день становится перспективным методом лечения пациентов, имеющих в анамнезе непереносимость статинов. Пемафибрат, агонист альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, продемонстрировал отличное соотношение пользы и риска в клиническом исследовании фазы 2, тем не менее исследование фазы 3 было досрочно остановлено по причине его неэффективности, выявленной по данным позднего промежуточного анализа. Икозапент этила, этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты в высоких дозах благоприятно воздействует на состояние ССС.

На сегодняшний день данных об использовании новых препаратов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему недостаточно. Для более быстрого внедрения в клиническую практику эти методы лечения должны демонстрировать безопасность и эффективность, а также рентабельность в рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистых исходов.

Ключевые слова: моноклональные антитела к ингибиторам пропротеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9, инклизиран, бемпедоевая кислота, пемафибрат, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 30.06.2025
Принята: 15.08.2025

CC BY 4.0

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel : +7 928-567-06-27. E-mail: panaxova92@mail.ru

Для цитирования: Панахова Д. З., Мирзабекова К. Н. Современные тенденции в гиполипидемической терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):46-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-58

Modern trends in hypolipidemic therapy

Panakhova D. Z., Mirzabekova K. N.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation.

AUTHORS

Diana Z. Panakhova, MD, PhD, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0719-8980

Karina N. Mirzabekova, 6th-year student of the medical faculty, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation. ORCID: 0009-0001-8034-3374

Despite treatment with statins, patients with excessive levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides have a relatively high risk of developing complications from cardiovascular diseases (CVDs).

For the past ten years, research of various hypolipidemic medications has been in constant development. Hypolipidemic medication is applied for treatment of patients with statin intolerance or inability to reach the recommended LDL Cholesterol level.

Inklisiran is a small interfering ribonucleic acid, targeted at the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), exerts effects similar to monoclonal antibodies against PCSK9. Bempedoic acid, an ATP citrate lyase enzyme inhibitor, is nowadays considered a promising option of statin-intolerant patients' treatment. Pemafibrate, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha, had demonstrated an exceptional risk/benefit ratio during the phase 2 of the clinical trials, nevertheless, the phase 3 was terminated due to ineffectiveness shown by the late interim analysis. High doses of icosapent ethyl, the ethylic ester of eicosapentaenoic acid, has a beneficial effect on the cardiovascular system. For the time being, there still are not enough data on the use of novel medications for the primary prevention of CVDs. For faster integration into clinical practice, safety and effectiveness of these methods, as well as cost-efficiency, have to be demonstrated by the randomized study of cardiovascular outcomes.

Keywords: Monoclonal antibodies to proprotein convertase subtilisin/kexin 9, inklisiran, bempedoic acid, pemafibrate, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

Conflict of interests: None declared.

Received: 30.06.2025
Accepted: 15.08.2025

For citation: Panakhova D. Z., Mirzabekova K. N. Modern hypolipidemic pharmacotherapy trends. International Heart and Vascular Disease Journal. 2025. 13(47):46-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-58

Список сокращений

ACLY — АТФ-цитратлиаза
апо — аполипопротеин
БК — бемпедоевая кислота
ВКТ — вторичная конечная точка
ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
ГСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ДГК — докозагексаеновая кислота
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИЭ — икозапента этил
КАГ — коронароангиография
КТ-КАГ — компьютерно-томографическая коронароангиография
ЛБТ — липопротеиды, богатые триглицеридами
ОКС — острый коронарный синдром
ООА — общий объём атеромы
ОР — относительный риск
ПКТ — первичная конечная точка
ПОА — процентный объём атеромы
СГХС — семейная гиперхолестеринемия
СД — сахарный диабет

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС не-ЛПВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности
ФР — факторы риска
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9
PPARα — альфа-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом

Введение

Одной из главных причин смертности населения не только в России, но и во всем мире по-прежнему остаются заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. Только за 2022 год в России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали причиной смерти 831 557 человек. Число умерших от новообразований в 2022 году было почти в 3 раза меньше. Наибольшее количество смертей было связано с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС) (54,2 % умерших) и цереброваскулярными болезнями (29,9 % умерших). Известно, что в основе развития этих заболеваний зачастую лежит атеросклероз коронарных и церебральных артерий, обусловленный дислипидемией[1].

Цель гиполипидемической терапии — снижение риска развития атеросклеротических ССЗ, вызванных чаще всего повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Препаратами первой линии для лечения гиперхолестеринемии являются статины. У пациентов с высоким уровнем риска ССЗ, с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) или с сахарным диабетом (СД) 2 типа рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение ≥50 % от исходного уровня [2]. Тем не менее, сохраняющийся риск ССЗ доказывает существование клинической потребности в разработке и внедрении препаратов, которые станут эффективно снижать уровень атерогенных частиц в плазме крови [3].

В литературе накоплено достаточно данных об эффективности новых липидоснижающих препаратов и их перспективах для применения в клинической практике. Настоящий обзор включает анализ новых средств гиполипидемической терапии, воздействующих на уровень ЛПНП и триглицеридов (ТГ) в крови.

[1] Federal state statistics service (Rosstat) «Demographic yearbook of Russia 2023». Russian (Федеральная служба государственной статистики (Росстат) «Демографический ежегодник России 2023») https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207

Методология исследования

Материал для настоящей статьи собран из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинке и других исследовательских платформах за последние 10 лет. В этом временном интервале опубликованы основные клинические исследования по изучаемой проблеме. Использовались такие поисковые термины, как гиполипидемическая терапия, ингибиторы PCSK9, инклизиран, бемпедоевая кислота.

Исследования или статьи, которые не соответствовали стандартам качества были исключены.

Результаты исследования

Препараты, снижающие уровень ХС ЛПНП

Несколько клинических и генетических исследований продемонстрировали, что ЛПНП вызывают ССЗ, а снижение риска ССЗ зависит от снижения уровня ХС ЛПНП в крови [4].

Ингибирование пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 моноклональными антителами

Пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) — фермент печени, связывающийся с расположенными на мембране гепатоцитов рецепторами ХС ЛПНП и снижающий их экспрессию. В результате его действия уровень ХС ЛПНП в плазме повышается.

Эволокумаб и алирокумаб представляют собой моноклональные антитела, которые ингибируют этот фермент. Эти антитела снижают концентрацию PCSK9 в плазме крови, что приводит к повышенной экспрессии рецепторов ХС ЛПНП и, в свою очередь, к снижению уровня ХС ЛПНП в крови. Ингибиторы PCSK9 также снижают уровень ТГ и липопротеин (а) одновременно повышая уровень аполипопротеин А-I (апоА-I) [5].

Эволокумаб показан пациентам, имеющим гетерозиготную и гомозиготную СГХС, он может применяться в качестве монотерапии, а также в комбинации для терапии пациентов, уже получающих

статины, но не достигающих целевых уровней ХС ЛПНП. Данный препарат рекомендован также больным с непереносимостью статинов [6, 7]. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией эволокумаб снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 31% [8]. Исследование по изучению сердечно-сосудистых исходов FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) подтвердило целесообразность применения эволокумаба при гиперлипидемии. В ходе данного исследования наблюдали за 27564 пациентами с уровнем в плазме крови ХС ЛПНП ≥1,8 ммоль/л или холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) ≥2,6 ммоль/л, имевших атеросклеротические изменения различных бассейнов сосудов и параллельно проходивших лечение статинами и эзетимибом. По результатам этого исследования, при добавлении к терапии эвалокумаба, уровень ХС ЛПНП снизился на 59% с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л, а риск ССЗ снижался на 15% (отношение риска (ОР) = 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79–0,92, p <0,001) [9, 10].

В проспективном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EVOPACS определяли уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови 308 пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенным уровнем ХС ЛПНП, получающих лечение статинами в течение как минимум 4 недель до госпитализации (≥1,8 ммоль/л при высокоинтенсивной терапии статинами; ≥2,3 ммоль/л при низко- или умеренно интенсивной терапии статинами; или ≥3,2 ммоль/л у пациентов, принимающих статины непостоянно), рандомизированных в соотношении 1:1 для получения терапии эволокумабом в дозе 420 мг подкожно или плацебо в стационаре и еще 4 недели после выписки из стационара (суммарно в течение 8 недель) в дополнение к терапии аторвастатином в дозе 40 мг. Средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,61 до 0,79 ммоль/л на 8-й неделе в группе эволокумаба и с 3,42 до 2,06 ммоль/л в группе плацебо; разница в среднем процентном изменении от исходного уровня составила ~ 40,7% (95% ДИ: 45,2–36,2%; p < 0,001). Уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л был достигнут на 8-й неделе у 95,7% пациентов в группе эволокумаба по сравнению с 37,6% в группе плацебо, что подтверждает целесообразность применения эволокумаба [11].

Преимущество препаратов, ингибирующих PCSK9, доказывают также результаты многоцентрового двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного, клинического исследования GLAGOV [10]. В исследовании приняли участие 968 пациентов в возрасте от 18 лет и старше, у которых при коронарографии были обнаружены определённые клинические показания. В частности, у них был выявлен хотя бы один эпикардиальный коронарный стеноз, который перекрывал просвет сосуда на 20% и более. Кроме того, у этих пациентов имелся сосуд-мишень, который можно было визуализировать, и его обструкция не превышала 50%. Пациенты на момент начала исследования получали терапию статинами в стабильной дозе на протяжении не менее 4-х недель и имели уровень ХС ЛПНП 2,1 ммоль/л или выше или от 1,6 до 2,1 ммоль/л с одним основным или тремя дополнительными факторами риска (ФР) ССЗ. Основные ФР включали: некоронарогенное атеросклеротическое заболевание сосудов, инфаркт миокарда (ИМ) или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии в течение предыдущих 2-х лет, а также СД 2 типа. К дополнительным ФР относили: курение, гипертонию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), семейный анамнез ранней ИБС, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) 0,2 ммоль/л или выше или возраст 50 лет и старше для мужчин и 55 лет и старше для женщин. Исследуемые пациенты были рандомизированы для ежемесячного получения эволокумаба в дозе 420 мг (484 пациента) или плацебо (484 пациента) путем подкожной инъекции в течение 76 недель в дополнение к статинам. Первичным показателем эффективности было изменение процентного объёма атеромы (ПОА) — значения исходной к 78-й неделе лечения, измеренное с помощью серийного внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Вторичными показателями эффективности были номинальное изменение общего объёма атеромы (ООА) и процент пациентов с регрессией бляшки. Также оценивались безопасность и переносимость эволокумаба. Среди 968 пролеченных пациентов в группе эволокумаба были достигнуты более низкие уровни ХС ЛПНП — 2,41 ммоль/л в группе плацебо и 0,95 ммоль/л в группе эволокумаба с разницей между группами –1,46 ммоль/л (95% ДИ: от –1,55 ммоль/л до –1,38 ммоль/л; p < 0,001). Основной параметр эффективности, ПОА, увеличился на 0,05% при применении плацебо и снизился на 0,95% при применении эволокумаба — разница –1,0% (95% ДИ: от –1,8% до –0,64%; p < 0,001). Вторичный параметр эффективности, ООА, уменьшился на 0,9 мм^3 при применении плацебо и на 5,8 мм^3 при применении эволокумаба с

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

разницей –4,9 мм^3 (95% ДИ: 7,3–2,5 мм^3; p< 0,001). Эволокумаб вызвал регрессию бляшек у большего процента пациентов, чем плацебо — 64,3% против 47,3% с разницей в 17,0% (95% ДИ: 10,4–23,6%); для ПОА — 61,5% против 48,9% с разницей 12,5% (95% ДИ: 5,9–19,2%; p< 0,001); для ООА p < 0,001. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация эволокумаба и статинов способствует регрессии атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС, что подтверждается данными ВСУЗИ [12].

Эффективность и безопасность другого препарата из этой группы, алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и не контролируемой гиперхолестеринемией при применении максимально переносимых доз статинов были установлены в ходе многоцентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования ODYSSEY COMBO II. В это исследование были включены 720 пациентов с подтвержденным ССЗ и повышенным уровнем ХС ЛПНП ≥1,8 ммоль/л или без подтвержденного анамнеза ССЗ, но имеющие высокий сердечно-сосудистый риск и уровень ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л, несмотря на максимальные дозы статинов (розувастатин 20/40 мг, аторвастатин 40/80 мг или симвастатин 80 мг), применявшиеся более 1 года. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первой группе вводили алирокумаб 75 мг подкожно каждые 2 недели (плюс давали таблетки плацебо перорально). Второй группе назначали таблетки эзетимиба в дозе 10 мг перорально ежедневно (плюс подкожно вводился препарат плацебо) на фоне терапии статинами. На 24-й неделе среднее снижение уровня ХС ЛПНП от исходного уровня составило 50,6 ± 1,4% для алирокумаба против 20,7 ± 1,9% для эзетимиба (разница 29,8 ± 2,3%; p<0,0001); 77,0% пациентов, получавших алирокумаб, и 45,6% пациентов, получавших эзетимиб, достигли уровня ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л (p<0,0001). Средний достигнутый уровень ХС ЛПНП на 24-й неделе составил 1,3 ± 0,04 ммоль/л для алирокумаба и 2,1 ± 0,05 ммоль/л для эзетимиба и сохранялся до 52-й недели. Алирокумаб в целом переносился хорошо, признаков избытка нежелательных явлений, связанных с лечением, не наблюдалось [13].

Эффективность долгосрочного (78 недель) лечения алирокумабом была доказана в двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях ODYSSEY FH I (486 исследованных пациентов) и FH II (249 исследованных пациентов) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГХС) и неадекватным контролем ХС ЛПНП при неэффективности максимально переносимой терапии статинами (розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40–80 мг или симвастатин 80 мг) в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами или без них, в течение как минимум 4 недель до начала исследования (6 недель для фенофибрата; другие фибраты такие как: клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат, кроме фенофибрата, не допускались). Пациенты с ГСГХС без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, а также пациенты, перенесшие ИМ или ишемический инсульт, были включены в исследование если уровень ХС ЛПНП не достигал целевого значения, согласно действующим рекомендациям, для первичной (≥2,6 ммоль/л) или вторичной (≥1,8 ммоль/л) профилактики соответственно. Исследуемые пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения алирокумаба 75 мг каждые 2 недели или плацебо. Доза алирокумаба увеличивалась слепым способом до 150 мг на 12-й неделе, если уровень ХС ЛПНП пациентов на 8-й неделе был ≥ 1,8 ммоль/л. На протяжении всего исследования пациенты продолжали принимать статины и другие гиполипидемические препараты. Средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,7 ммоль/л при исходном уровне до 1,8 ммоль/л после лечения (–57,9% по сравнению с плацебо) на 24-й неделе у пациентов, рандомизированных в группу алирокумаба в исследовании ODYSSEY FH I, и с 3,5 ммоль/л до 1,8 ммоль/л (–51,4% по сравнению с плацебо) в исследовании ODYSSEY FH II (p< 0,0001). Это снижение сохранялось до 78-й недели. Уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л (независимо от сердечно-сосудистого риска) был достигнут на 24-й неделе у 59,8% и 68,2% пациентов, получавших алирокумаб, в исследованиях ODYSSEY FH I и FH II соответственно [14].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ODYSSEY OUTCOMES было продемонстрировано улучшение сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома (ОКС) у 18924 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, при дополнительном введении 75 мг алирокумаба. Исходно, у исследуемых пациентов средний уровень ХС ЛПНП составлял 2,38±0,80 ммоль/л. В группе алирокумаба средний уровень холестерина ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев после рандомизации составил 1,0 ммоль/л, 1,2 ммоль/л и 1,7 ммоль/л соответственно; в группе плацебо средний уровень ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев после рандомизации составил 2,4 ммоль/л,

2,5 ммоль/л и 2,7 ммоль/л соответственно. В анализе, проведенном в группе алирокумаба (из которого были исключены значения, измеренные после отмены алирокумаба и после слепой замены алирокумаба на плацебо), средний уровень ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев составил 0,98 ммоль/л, 1,1 ммоль/л и 1,4 ммоль/л соответственно; эти уровни были в среднем на 62,7%, 61,0% и 54,7% ниже соответствующих уровней в группе плацебо. Первичная конечная точка (ПКТ) включала: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, фатальный или нефатальный ишемический инсульт или нестабильную стенокардию, потребовавшую госпитализацию. Медиана продолжительности наблюдения составила 2,8 лет. Событие комбинированной ПКТ произошло у 903 пациентов (9,5%) в группе алирокумаба и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,78–0,93; p< 0,001). Всего умерло 334 пациента (3,5%) в группе алирокумаба и 392 пациента (4,1%) в группе плацебо (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,73–0,98). Таким образом, можно сделать вывод, что алирокумаб способен не только снижать уровень ХС ЛПНП, но уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов после перенесённого ОКС [15].

Влияние алирокумаба на атеросклероз коронарных артерий у пациентов, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при остром ИМ, было изучено в недавно проведённом многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном, клиническом исследовании PACMAN-AMI. В ходе этого исследования 300 пациентов, перенесших ЧКВ по поводу острого ИМ (набор участников исследования: с 9 мая 2017 г. по 7 октября 2020 г.; окончательное наблюдение: 13 октября 2021 г.), были рандомизированы для получения 150 мг алирокумаба (148 исследованных пациентов) подкожно 2 раза в неделю или плацебо (152 исследованных пациента). Лечение начиналось менее чем через 24 часа после срочного ЧКВ, терапия проводилась в течение 52 недель в дополнение к высокоинтенсивной терапии статином (розувастатин в дозе 20 мг). Через 52 недели среднее изменение ПОА составило –2,13% при применении алирокумаба против –0,92% при применении плацебо с разницей –1,21% (95% ДИ: от –1,78% до –0,65%; p < 0,001). Среднее изменение минимальной толщины фиброзной капсулы составило 62,67 мкм при применении алирокумаба против 33,19 мкм при применении плацебо с разницей в 29,65 мкм (95% ДИ: 11,75–47,55; p = 0,001) [16]. Таким образом, у пациентов с острым ИМ добавление алирокумаба к высокоинтенсивной терапии статинами, по сравнению с плацебо, приводило к значительно более выраженной регрессии бляшек в коронарных артериях через 52 недели.

Учитывая современные клинические рекомендации, ингибиторы PCSK9 должны назначаться пациентам, получающим терапию статинами и эзитимибом в максимально переносимых дозах, имеющим высокий риск ССЗ и уровень ХС ЛПНП в плазме крови ≥1,8 ммоль/л [2].

При подкожном введении алирокумаба в дозах 75 и 150 мг и эволокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели пациентам с атеросклеротическими ССЗ на фоне терапии статинами отмечалось снижение уровня ХС ЛПНП на 60% и риска осложнений ССЗ на 15% [2].

Ингибирование PCSK9 путем подавления РНК

Инклисиран — это малая интерферирующая РНК, ингибирующая синтез белка PCSK9 в гепатоцитах. Эффект этого препарата сохраняется дольше, чем у других гиполипидемических препаратов [17].

В исследовании ORION-9 по оценке влияния лечения инклизираном на уровень ХС ЛПНП при ГСГХС, в котором участвовали 482 пациента с ГСГХС и с исходным уровнем ХС ЛПНП в плазме крови ≥2,6 ммоль/л на фоне терапии статинами, инклизиран натрия в дозе 300 мг (что соответствует дозе 284 мг свободной кислоты инклизирана) вводили в дни 1, 90, 270 и 450. Средний исходный уровень ХС ЛПНП составил 4,0 ± 1,4 ммоль/л. На 510-й день инклизиран снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 47,9%. Среднее абсолютное изменение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 510-й день составило снижение на 1,5 ммоль/л (95% ДИ: от –1,7 ммоль/л до –1,4 ммоль/л) в группе инклизирана и увеличение на 0,3 ммоль/л (95% ДИ: от 0,1 до 0,4 ммоль/л) в группе плацебо, при этом разница между группами составила 1,8 ммоль/л (95% ДИ: от –2,0 до –1,6 ммоль/л; p< 0,001). В группе инклизирана отмечалась более высокая частота реакции в месте инъекции по сравнению с группой плацебо (17,0% против 1,7%). Большинство осложнений были оценены как легкие, при этом серьезных ухудшений не выявлено [18].

В исследовании ORION-10, в котором принял участие в общей сложности 1561 пациент с ССЗ атеросклеротического генеза такими как ИБС, атеросклерозом периферических артерий и др., на 1, 90, 270 и 450-й дни вводили дозу инклизиран-содержащей кислоты в дозе 284 мг. Средний уровень ХС ЛПНП на исходном уровне соста-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

вил 2,71±0,99 ммоль/л. На 510-й день инклизиран снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 52,3 % (95 % ДИ: 48,8–55,7 %). Абсолютное изменение уровня ХС ЛПНП на 510-й день составило –0,05 ммоль/л в группе плацебо и –1,45 ммоль/л в группе инклизирана, с разницей между группами –1,40 ммоль/л (9 5 % ДИ: от –1,48 до –1,32 ммоль/л; p< 0,001). Процентное изменение на 510-й день составило 13,5 % при применении плацебо и –69,8 % при применении инклизирана, что представляет собой межгрупповое различие в –83,3 % (95 % ДИ: от –89,3 % до –77,3 %; p<0,001) [19].

Препарат инклизиран одобрен к применению Российским кардиологическим обществом, и, в соответствии, с российскими клиническими рекомендациями должен вводиться подкожно в дозе 284 мг 3 раза в течение первого года, а в дальнейшем только два раза в год [2].

Бемпедоевая кислота

АТФ-цитратлиаза (ACLY) катализирует АТФ-зависимое превращение цитрата и кофермента А (KoA) в оксалоацетат и ацетил-KoA. Ацетил-KoA, предшественник 3-гидрокси-3-метилглутарил-KoA, имеет решающее значение для биосинтеза холестерина. Таким образом, ингибирование ACLY приводит к снижению уровня ацетил-KoA и синтеза холестерина [20].

Бемпедоевая кислота (БК) представляет собой пролекарство, оказывающее свое действие подобно селективному антагонисту ACLY после активации ацил-KoA-синтетазой-1. Благодаря тому, что этот фермент в основном экспрессируется в печени, БК минимально воздействует на остальные ткани организма, в частности на скелетные мышцы. В отличие от статинов, у пациентов, получавших БК, наблюдалась более низкая частота миопатии, рабдомиолиза или других побочных эффектов, связанных с мышцами [20]. Из наиболее распространенных побочных эффектов следует выделить повышение в плазме крови уровня мочевой кислоты и развитие подагры [21].

В дополнение к тому, что БК снижает уровень ХС ЛПНП, она также влияет на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [22].

В исследованиях CLEAR Harmony и CLEAR Wisdom изучалось влияние терапии БК на уровень холестерина с участием 2230 и 779 пациентов соответственно с атеросклеротическими ССЗ и семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП в плазме ≥1,8 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, при добавлении к терапии БК. Уровень ХС ЛПНП в плазме крови снижался примерно на 18 %. Так, в исследовании CLEAR Harmony исходный уровень ХС ЛПНП был ≥1,8 ммоль/л, а в исследовании CLEAR Wisdom исходный средний уровень ХС ЛПНП составил 3,1±0,98 ммоль/л. В исследовании CLEAR Harmony на 12 неделе терапии БК средний уровень ХС ЛНП снизился на 0,5 ммоль/л. Лечение БК привело к более значительному снижению уровня ХС ЛПНП, чем это наблюдалось в группе плацебо, как на 12 неделе (p <0,001), так и на 24 неделе (p<0,001). В исследовании CLEAR Wisdom на 12-й неделе БК снизила уровень ХС ЛПНП значительно сильнее, чем плацебо (–15,1 % против 2,4 % соответственно; p < 0,001). При этом средний уровень ХС ЛПНП на 12-й неделе в группе БК составил 2,5 ммоль/л по сравнению с 3,9 ммоль/л в группе плацебо [20, 23].

В то время как вышеупомянутые исследования оценивали эффективность БК в качестве дополнительной гиполипидемической терапии у пациентов, находящихся на максимальной терапии статинами, в исследование CLEAR Serenity были включены 345 пациентов с гиперхолестеринемией и анамнезом непереносимости как минимум 2 статинов (1 из статинов — в самой низкой доступной дозе), которые были рандоминизированы в соотношении 2:1 для лечения БК 180 мг или плацебо перорально один раз в день в течение 24 недель. На исходном уровне средний уровень ХС ЛПНП составил 4,08 ± 1,03 ммоль/л, ХС не-ЛПВП — 4,99 ± 1,16 ммоль/л, средний уровень общего холестерина — 6,32 ± 1,2 ммоль/л, аполипопротеин B (апоB) — 3,66 ± 0,81 ммоль/л, а медиана вчСРБ составила 0,03 мкмоль/л (Q1-Q3: 0,01–0,05 мкмоль/л). Лечение БК значительно снизило уровень ХС ЛПНП от исходного уровня к 12-й неделе (разница с поправкой на плацебо, –21,4 % [95 % ДИ: –25,1 %; –17,7 %]; p <0,001). Значительное снижение при применении БК по сравнению с плацебо также наблюдалось в отношении ХС не-ЛПВП (–17,9 %), общего ХС (–14,8 %), апоB (–15,0 %) и вчСРБ (–24,3 %); (p <0,001 для всех сравнений). БК хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Наиболее распространенным нежелательным явлением, связанным с мышцами, была миалгия, которая наблюдалась у 4,7 % и 7,2 % пациентов, получавших БК и плацебо соответственно. Это исследование расширило доказательства относительно использования БК у пациентов с непереносимостью статинов в долгосрочной перспективе [24].

БК оказывает влияние на содержание в крови азота мочевины, мочевой кислоты, креатинина, повышая их уровни. Препарат также приводил

к снижению уровня гемоглобина. Частота возникновения подагры была выше в группе БК по сравнению с группой плацебо (1,6 на 100 человеко-лет в год против 0,5 на 100 человеко-лет). Частота впервые возникшего диабета/гипергликемии была ниже в группе БК по сравнению с группой плацебо (4,7 на 100 % против 6,4 на 100 %) [21].

Проводилась оценка в отношении использования БК в первичной профилактике ССЗ в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования сердечно-сосудистых исходов CLEAR Outcomes с участием 13 970 пациентов с высоким риском ССЗ, непереносимостью статинов и уровнем ХС ЛПНП ≥2,59 ммоль/л для приёма БК (180 мг/день). Среди 13 970 пациентов, включенных в исследование, 4206 пациентов (30 %) соответствовали критериям первичной профилактики ССЗ, из них 2100 были рандомизированы в группу лечения БК и 2106 в группу плацебо. Средний уровень ХС ЛПНП составил 3,69 ммоль/л, средний уровень ХС ЛПВП — 1,32 ммоль/л, медиана ТГ составила 4,19 ммоль/л и медиана вчСРБ составила 0,06 ммоль/л. БК по сравнению с плацебо снижала уровень ХС ЛПНП на 21,3 % через 6 месяцев лечения, а через 12 месяцев лечения снижала уровень вчСРБ на 21,5 %. В подгруппе пациентов с высоким риском ССЗ использование БК для первичной профилактики ССЗ было связано со снижением частоты серьёзных сердечно-сосудистых событий. Так, БК снижала риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 13 % (ОР = 0,87; 95 % ДИ 0,79–0,96; p = 0,004) [25, 26].

Таким образом, БК стала долгожданной фармакологической альтернативой для снижения уровня ХС ЛПНП как у пациентов, не достигающих целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, так и у пациентов с непереносимостью статинов. БК может назначаться в качестве монотерапии, а также, как дополнительная добавка к терапии при лечении гиперхолестеринемии статинами и эзитимибом в максимально переносимых дозах у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Средства, снижающие уровень ТГ

Эпидемиологические и клинические исследования наглядно показывают зависимость значений риска ССЗ от уровня ТГ в плазме крови. Но при этом, ТГ играют второстепенную роль в формировании атеросклеротических бляшек, не участвуют напрямую в их образовании, поскольку могут расщепляться большинством клеток организма. Исходя из этого, ТГ не являются непосредственной причиной атеросклероза. Однако в последнее время большое внимание уделяется причинно-следственной связи между ТГ, липопротеидами, богатыми триглицеридами (ЛБТ), и их остатками при риске развития атеросклероза. Генетические, эпидемиологические и клинические исследования предполагают причинно-следственную связь между ЛБТ и их остатками и повышенным риском атеросклероза, и эта дислипидемия может быть независимым ФР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В частности, у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, СД и хронической болезнью почек нарушенные уровни ЛБТ и их остатков значительно увеличивают риск развития атеросклероза и ССЗ. Накопление избыточно синтезированных ЛБТ в плазме, нарушение функции ферментов, участвующих в липолизе ЛБТ, и нарушение печеночного клиренса богатых холестерином остатков ЛБТ могут привести к отложению ЛБТ и их остатков в артериях, способствуя образованию пенистых клеток и воспалению артериальной стенки. Таким образом, понимание патогенеза атеросклероза, вызванного ЛБТ, и целенаправленное лечение могут замедлить прогрессирование атеросклероза, тем самым снижая заболеваемость и смертность от ССЗ, в частности, ИБС вследствие атеросклероза коронарных артерий [27].

В соответствии с американскими клиническими рекомендациями пациентам с гипертриглицеридемией для профилактики панкреатита назначают омега-3-жирные кислоты или фибраты [28]. Согласно европейским клиническим рекомендациям следует назначать омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в комбинации со статинами пациентам, имеющим повышенный уровень ТГ в крови от 1,5 до 5,6 ммоль/л [29].

Пемафибрат

Фибраты — это препараты, снижающие уровень ТГ в крови, по своему действию являющиеся агонистами альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARα), расположенных на мембранах гепатоцитов, в мышцах, сердце, почках, жировой ткани, тромбоцитах и макрофагах. После активации PPARα-рецепторы стимулируют или угнетают гены, ответственные за протекание в организме метаболических процессов. Мета-анализ продемонстрировал, что фибраты снижают риск ССЗ в подгруппе пациентов с высоким исходным уровнем ТГ в плазме крови [30].

К этой группе препаратов относятся: пемафибрат, безафибрат, гемфиброзил и фенофибрат.

Пемафибрат — это первый селективный агонист PPARα-рецепторов. Его активность пре-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

вышает активность фенофибрата, а точнее его активной формы фенофибриновой кислоты более чем в 2500 раз. Пемафибрат проявляет в 2500 раз большую эффективность, чем фенофибриновая кислота (активный метаболит фенофибрата) для человеческого PPAR-α с более чем в 5000 раз большей активностью для PPAR-α, чем для PPAR-γ или -δ, таким образом, требуя гораздо меньших доз и, таким образом, ограничивая нежелательные эффекты [31].

Оценка эффективности и безопасности дополнительной терапии пемафибратом для лечения остаточной гипертриглицеридемии на фоне лечения статинами была проведена в многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, сравнительном клиническом исследованим с параллельными группами на японских пациентах. В исследовании принял участие 751 пациент с дислипидемией, принимающий питавастатин, также были рандомизированы по 188 пациентов в группы плацебо и пемафибрата в дозах 0,1, 0,2 и 0,4 мг/сут, каждая группа принимала только одну дозировку, в итоге образовалось всего четыре группы. У этих пациентов наблюдалась остаточная дислипидемия со средним уровнем ТГ натощак от 3,9 ммоль/л до 4,3 ммоль/л, несмотря на лечение питавастатином, при этом средний уровень ХС ЛПНП составлял от 3,0 ммоль/л до 3,2 ммоль/л. Лечение продолжалось 12 недель. По итогам первого исследования уровень ТГ достоверно снижался примерно на 50 % от исходного уровня к 12-й неделе во всех группах комбинированной терапии, тогда как в группе монотерапии питавастатином существенных изменений не наблюдалось. Дозозависимая привязанность к уменьшению уровня ТГ была подтверждена, и снижение уровня ТГ от исходного уровня к 12-й неделе во всех группах комбинированной терапии пемафибратом было статистически значимым ($p<0,001$) по сравнению с группой монотерапии питавастатином [32].

Частота нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций в группах комбинированной терапии пемафибратом была сопоставима с таковой в группах монотерапии статинами без каких-либо значимых явлений в исследовании [32].

Эффективность и безопасность пемафибрата также была убедительно продемонстрирована среди пациентов в европейских рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании II фазы. В исследовании приняли участие 408 пациентов, принимавшие стабильную дозу статина (кроме правастатина, ловастатина или флувастатина) в течение как минимум 12 недель до начала исследования, и продолжавшие принимать тот же статин в неизменном режиме дозирования на протяжении всего исследования. У наблюдаемых пациентов на момент включения в исследование уровень ТГ натощак составлял от 1,97 ммоль/л до 5,65 ммоль/л, концентрация ХС ЛПВП была ⩽ 1,30 ммоль/л у мужчин и ⩽1,43 ммоль/л у женщин, концентрация ХС ЛПНП не более чем на 0,259 ммоль/л превышала целевые значения. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или одного из следующих режимов дозирования пемафибрата: 0,05 мг два раза в день, 0,1 мг два раза в день, 0,2 мг два раза в день, 0,1 мг один раз в день, 0,2 мг один раз в день или 0,4 мг один раз в день. Рандомизированные пациенты получали две таблетки исследуемого препарата (таблетки по 0,05 мг, 0,1 мг или 0,2 мг) или соответствующее плацебо утром и две вечером в течение 12 недель. По итогам исследования пемафибрат снижал уровень ТГ при любой дозировке препарата ($p<0,001$), при этом наибольшее снижение с поправкой на плацебо от исходного уровня к 12 неделе наблюдалось в группе лечения по 0,2 мг два раза в день (54,4 %). Также наблюдалось значительное повышение уровня ХС ЛПВП в диапазоне от 7,4 % до 12,9 % при любой дозировке препарата, кроме 0,1 мг один раз в день ($p<0,05$). Значительное повышение уровня ХС ЛПНП в диапазоне от 9,2 % до 20, 5 % наблюдалось при любой дозировке препарата, кроме 0,05 мг два раза в день ($p<0,05$). Пемафибрат был безопасен и хорошо переносился исследуемыми пациентами, однако у некоторых больных наблюдалось лишь незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина и гомоцистеина [33].

Препараты омега-3-жирных кислот

К полиненасыщенным омега-3-жирным кислотам относятся эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК), которые оказывают свое действие опосредованно, через активацию пероксисомных рецепторов PPAR. Уменьшая концентрацию липопротеинов очень низкой плотности, они снижают количество ТГ в плазме крови [34].

Несмотря на то, что пациентам, страдающим тяжелыми формами гипертриглицеридемии, рекомендуется применение омега-3-жирных кислот на фоне терапии статинами, как оказалось преимущества такого подхода как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ так не были подтверждены большинством проведенных исследований [34, 35].

Так, например, было проведено многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование REDUCE-IT, в котором участвовали 8179 пациентов, имеющие в плазме крови повышенные уровни ТГ (от 1,69 до 5,63 ммоль/л), ХС ЛПНП составил (от 1,06 до 2,59 ммоль/л), в анамнезе у них были атеросклеротические ССЗ или СД, а также получающие терапию статинами в стабильной дозе в течение как минимум 4 недель до начала исследования. Пациенты были случайным образом распределены в группы, получающие 2 г икосапента этила (этилэйкозапентаеновой кислоты — этиловый эфир омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты), два раза в день (общая суточная доза 4 г) или плацебо. Наблюдение за исследуемыми пациентами продолжалось в среднем 4,9 года. ПКТ была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Ключевой вторичной конечной точкой (ВКТ) была совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта. События ПКТ наблюдались у 17,2 % пациентов в группе икосапента этила (ИЭ) по сравнению с 22,0 % пациентов в группе плацебо (ОР=0,75; 95 % ДИ: 0,68–0,83; p<0,001); соответствующие показатели ключевой ВКТ составили 11,2 % и 14,8 % (ОР=0,74; 95 % ДИ: 0,65–0,83; p<0,001). Частота дополнительных ишемических конечных точек была значительно ниже в группе икосапента этила, чем в группе плацебо, включая частоту сердечно-сосудистой смерти — 4,3 % против 5,2 % (ОР=0,80; 95 % ДИ: 0,66–0,98; p=0,03). Большее число пациентов в группе икосапента этила было госпитализировано по поводу фибрилляции или трепетания предсердий, чем в группе плацебо (3,1 % против 2,1 %, p=0,004). Серьёзные кровотечения наблюдались у 2,7 % пациентов в группе икосапента этила и у 2,1 % в группе плацебо (p=0,06) [36].

Влияние икосапента этила на прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с повышенным уровнем ТГ на фоне терапии статинами было изучено в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EVAPORATE. В это исследование было включено 80 пациентов в возрасте от 30 до 85 лет с диагностированным коронарным атеросклерозом (сужение ≥20 % в одной коронарной артерии по данным инвазивной КАГ или компьютерно-томографической коронароангиографии (КТ-КАГ)), повышенным уровнем ТГ натощак (1,52–5,63 ммоль/л) и уровнем ХС ЛПНП от ≥1,04 до ≤2,98 ммоль/л, получавших стабильную терапию статинами, с эзетимибом или только статинами, соблюдающих диету и выполняющих физические упражнения в течение ≥4 недель до начала исследования. Все пациенты соблюдали диету с низким содержанием холестерина и продолжали текущую терапию статинами во время проведения исследования. Исследуемые пациенты были рандомизированы 1:1 в группы ИЭ в дозе 4 г/сут или минерального масла в качестве плацебо для оценки темпов прогрессирования объема бляшки по данным КТ-КАГ. Пациентам проводилось промежуточное сканирование через 9 месяцев и окончательное сканирование через 18 месяцев с использованием КТ-КАГ. Заранее определенной ПКТ было изменение объема бляшки через 18 месяцев между группами ИЭ и плацебо. В результате исследования наблюдалось значительное снижение ПКТ, поскольку ИЭ уменьшил объем бляшки на 17 %, в то время как в группе плацебо объем бляшки увеличился более чем вдвое (+109 %) (p=0,0061). Также наблюдались значительные различия в скоростях прогрессирования между группами ИЭ и плацебо в конце исследования, включая объемы фиброзных и фиброзно-жировых бляшек, которые регрессировали в группе ИЭ и прогрессировали в группе плацебо (p<0,01 для всех). При этом не было выявлено статистически значимых различий в основных показателях общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ от исходного уровня до последующего наблюдения при любой терапии [37].

Однако противоположные результаты были получены в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом, событийно-управляемом исследовании STRENGTH по оценке долгосрочных результатов снижения риска при приёме препарата омега-3-карбоновые кислоты у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией на фоне приёма статинов [38, 39]. Этот препарат является формулой омега-3 жирных кислот, прошедшая дополнительный этап производства для гидролиза и перегонки этиловых эфиров в свободные жирные кислоты омега-3 (омега-3 карбоновые кислоты) с 75 % концентрацией ЭПК и ДГК. Учитывая формулу свободных жирных кислот, препарат не требует гидролиза панкреатической липазой, как это происходит при использовании обычных омега-3 этиловых эфиров для увеличения кишечной абсорбции. Эта более высокая биодоступность подтверждается отсутствием зависимости от содержания жира в пище.

В исследование было включено 13 086 пациентов в возрасте ≥18 лет, соблюдавших стабильную диету и принимавших статины не менее 4-х недель до начала исследования, с подтвержденными:

• уровнем ХС ЛПНП < 2,59 ммоль/л, однако субъекты также подходили для участия в исследовании, если уровень ХС ЛПНП был ⩾ 2,59 ммоль/л, если они получали терапию статинами высокой интенсивности или в максимально переносимых дозах, с эзетимибом или без него;

• атерогенной дислипидемией, определяемой при уровне ТГ ⩾ 2,03 ммоль/л и < 5,650 ммоль/л и ХС ЛПВП < 1,09 ммоль/л у мужчин или < 1,22 ммоль/л; у женщин, измеренные после ночного голодания;

• высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем.

Средний возраст исследованных пациентов — 62,5 ± 9,0 лет. Среди исследованных было 35 % женщин и 65 % мужчин, 70 % от всех пациентов страдали также СД. Медианный уровень ХС ЛПНП составлял 1,94 ммоль/л, медианный уровень — ТГ 2,71 ммоль/л, медианный уровень ХС ЛПВП — 0,93 ммоль/л, и медианный уровень вчСРБ — 0,05 ммоль/л.

Пациенты, которые соответствовали всем критериям включения и добровольно согласились участвовать, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения препаратом, 4 г/д, или соответствующим плацебо, в качестве которого было использовано кукурузное масло, продолжительность исследования составила 5 лет.

ПКТ эффективности была совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. ВКТ эффективности включали следующее:

• совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• совокупность сердечной смерти, нефатального ИМ, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• сердечно-сосудистая смерть во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• смерть по любой причине во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне.

Заранее заданные третичные конечные точки (ТКТ) эффективности включали впервые выявленную фибрилляцию предсердий, тромботические осложнения и впервые выявленную сердечную недостаточность. Изменения уровня липидов, воспалительных маркеров и уровней ЭПК и ДГК также являлись заранее заданными параметрами эффективности. В ретроспективном анализе изучалась связь между концентрацией ЭПК и ДГК в плазме и эритроцитах с частотой сердечно-сосудистых событий [38, 39].

Когда 1384 пациентов достигли ПКТ, исследование было преждевременно остановлено на основании промежуточного анализа результатов исследования, который указал на низкую вероятность клинической пользы препарата Эпанова по сравнению с плацебо из кукурузного масла. Из 13 078 пролеченных пациентов 12 633 (96,6 %) завершили исследование с подтверждением статуса ПКТ. ПКТ наблюдалась у 785 пациентов (12,0 %), получавших препарат Эпанова, по сравнению с 795 пациентами (12,2 %), получавшими плацебо (ОР = 0,99; 95 % ДИ: 0,90–1,09; p= 0,84). В группе препарата Эпанова наблюдалась более высокая частота (24,7 %) желудочно-кишечных побочных эффектов в виде диареи, тошноты, диспепсии и абдоминального дискомфорта по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (14,7 %) [38, 39].

Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимающих статины, добавление препарата, содержащий омега-3-карбоновые кислоты к обычной фоновой терапии не привело к существенному изменению комплексного исхода, связанного с серьезными сердечно-сосудистыми событиями, по сравнению с плацебо на основе кукурузного масла. Эти результаты не подтверждают целесообразность использования данной формулы омега-3 жирных кислот для снижения частоты серьёзных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском [38, 39].

Заключение

Гиполипидемическая терапия проводится, главным образом, для снижения риска ССЗ. При этом статины зарекомендовали себя как препараты первой линии для снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови, хорошо известного как ФР ССЗ. Однако даже при оптимальной терапии статинами сохраняется значительный остаточный риск ССЗ. Следовательно, для снижения риска ССЗ, безусловно, необходимы новые препараты, отличающиеся от статинов, которые снижают уровень ХС ЛПНП, и новые мишени, отличающиеся от ХС ЛПНП, на которые можно воз-

действовать с целью снижения риска прогрессирования атеросклероза.

В арсенале современных врачей имеется широкий спектр различных групп гиполипидемических лекарственных препаратов с разными механизмами действия, продемонстрировавших эффективность и безопасность в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Поэтому, когда в клинической практике пациенты с дислипидемией и атеросклеротическими ССЗ не достигают целевых показателей липидного профиля даже при приёме максимально переносимых доз статинов или имеют непереносимость статинов, то на сегодняшний день имеется большой выбор различных групп гиполипидемических препаратов в качестве альтернативы статинам. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день статины продолжают оставаться препаратами первой линии на старте гиполипидемической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. Ural medical journal. 2021. 20 (1): 58–64. Russian (Косолапов В. П., Ярмонова М. В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. Уральский медицинский журнал. 2021; 20, (1): 58–64). DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64
2. Ezhov MV, Arabidze GG, Drapkina OM, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):250–297. Russian (Ежов М. В., Драпкина О. М., Арабидзе Г. Г., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-297). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. François M, Konstantinos CK, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2025; 00: 1–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190
4. Michaeli DT, Michaeli JC Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(5):477–495. DOI: 10.1007/s40256-023–00594-5
5. Moriarty PM, Thompson PD ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol. 2015;9(6):758–769. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
6. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation. 2022; 11;146(15):1109-1119. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
7. Stroes E, Colquhoun D, et al; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 17;63(23):2541–2548. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
8. Nissen SE, Stroes E; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 19;315(15):1580–90. DOI: 10.1001/jama.2016.3608
9. Sabatine MS, Giugliano RP; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017. 4;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Raal FJ, Honarpour N, et al; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
11. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol. 2019;19;74(20):2452-2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010
12. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 13;316(22):2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
13. Cannon CP, Cariou B; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 14;36(19):1186–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028
14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015; 14;36(43):2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
15. Schwartz GG, Steg PG. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174

16. Räber L, Ueki Y; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022; 10;327(18):1771–1781. DOI: 10.1001/jama.2022.5218
17. Krzysztof D, Mariusz G, et al. Inclisiran — New hope in the management of lipid disorders? Journal of Clinical Lipidology. 2020; 14;1:16–27. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.11.001
18. Raal FJ, Kallend D, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020; 382 (16): 1520–1530. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805
19. Ray KK, Wright RS, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020; 382 (16): 1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
20. Goldberg AC, Leiter LA, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(18):1780–1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
21. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020;14(5):649–659.e6. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.08.009
22. Ray KK, Nicholls SJ; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):19–28. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00316–9
23. Ballantyne CM, Banach M,, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022;174:1-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
24. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019; 2;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662
25. Albosta M, Grant JK, Michos ED. Bempedoic Acid: Lipid Lowering for Cardiovascular Disease Prevention. Heart Int. 2023;17(2):27–34. DOI: 10.17925/HI.2023.17.2.1
26. Nissen SE, Menon V, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. JAMA. 2023;330(2):131–140. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
27. Xu D, Xie L, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. Frontiers in endocrinology. 2024;15: 1409653. DOI:10.3389/fendo.2024.1409653
28. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. Endocrine Practice. 2025; 31:236–262. DOI:10.1016/j.eprac.2024.09.016
29. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41:111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
30. Yamashita S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator (SPPARMα): Pooled Analysis of Phase 2 and 3 Studies in Dyslipidemic Patients with or without Statin Combination. Int J Mol Sci. 2019; 6;20(22):5537. DOI: 10.3390/ijms20225537
31. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. Am Heart J. 2018;206:80–93. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.011
32. Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARMα), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. Atherosclerosis 2017 Jun;261:144–152. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032
33. Ginsberg HN, Hounslow NJ, Senko Y, et al. Efficacy and Safety of K-877 (Pemafibrate), a Selective PPARα Modulator, in European Patients on Statin Therapy. Diabetes Care. 2022 Apr 1;45(4):898–908. DOI: 10.2337/dc21-1288
34. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018; 18;379(16):1540–1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
35. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. JAMA Cardiol. 2018; 1;3(3):225–234. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205.
36. Bhatt DL, Steg PG. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
37. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020 Oct 21;41(40):3925–3932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa652
38. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. Clinical cardiology. 2018;41(10):1281-1288. DOI:10.1002/clc.23055
39. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268–2280. doi:10.1001/jama.2020.22258

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 13, № 47, сентябрь 2025
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
http://www.heart-vdj.com

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2025 года

На конгрессе Европейского конгресса кардиологов 2025 года в рамках сессий HOT LINE доложены представлены результаты 42 международных многоцентровых клинических исследований. Исследования были посвящены различным направлениям кардиологии, включая артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, мерцательную аритмию, липидоснижающую терапию, фармакотерапию сердечной недостаточности, интенсивную терапию в кардиологии и организацию здравоохранения в кардиологии. Также были представлены новые тексты 5 клинических рекомендаций. В кратком отчете приводятся результаты наиболее интересных исследований.
Ключевые слова: клинические исследования, мета-анализы, клинические рекомендации, сердечно-сосудистые заболевания.

Получены: 02.08.2025
Приняты: 08.08.2025

2025 ESC Congress HOT LINE sessions: key clinical studies

At the 2025 European Congress of Cardiology, the results of 42 international multicenter clinical trials were presented in the HOT LINE sessions. The studies addressed various areas of cardiology, including arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, lipid-lowering therapy, pharmacotherapy for heart failure, intensive care in cardiology, and healthcare management in cardiology. New texts for five clinical guidelines were also presented. A summary report presents the results of the most interesting studies.
Keywords: clinical trials, meta-analyses, clinical guidelines, cardiovascular diseases.

Received: 02.08.2025
Accepted: 08.08.2025

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
ИМ — инфаркт миокарда
ЛЖ — левый желудочек
ОКС — острый коронарный синдром
САД — систолическое артериальное давление
СН — сердечная недостаточность
ФВ — фракция выброса
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

С 29 августа по 1 сентября 2025 года в Мадриде (Испания) прошел очередной Конгресс Европейского общества кардиологов, совмещенный в этом году со Всемирным конгрессом кардиологов. Главная тема мероприятия — «Глобальное здравоохранение: кардиология без границ».

Участники Конгресса рассмотрели 5 новых текстов клинических рекомендаций:

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-59-63

- по лечению клапанных пороков сердца;
- по лечению миокардитов и перикардитов;
- по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности;
- целенаправленное обновление рекомендаций 2019 года по лечению дислипидемий;
- консенсусное заявление по вопросам психического здоровья и сердечно-сосудистых заболеваний.

Полные тексты этих документов доступны в Интернете на сайте https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines.

На 10 научных сессиях HOT LINE впервые доложены результаты 42 специально отобранных клинических исследований. Исследования были посвящены различным направлениям кардиологии, включая ведение пациентов с аритмиями сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гипертрофической кардиомиопатией, дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), коронарной реваскуляризации, венозной тромбоэмболии, в периоперационном периоде.

Наибольший интерес представляют работы, кратко изложенные ниже.

В исследовании **POTCAST** участвовали 1200 пациентов с высоким риском желудочковых аритмий — с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором — и с исходным уровнем калия в плазме крови 4,3 ммоль/л или ниже. После рандомизации в соотношении 1:1 проводилось лечение, направленное на повышение уровня калия в плазме до 4,5–5,0 ммоль/л путем применения добавок калия, антагониста минералкортикоидных рецепторов или и того, и другого в сочетании с диетическими рекомендациями или стандартная терапия. При медиане продолжительности наблюдения 39,6 месяца сумма событий первичной конечной точки (документированная устойчивая желудочковая тахикардия или соответствующий разряд кардиовертера-дефибриллятора, незапланированная госпитализация на период более 24 часов по поводу аритмии или сердечной недостаточности, смерть по любой причине) наблюдалась у 22,7% пациентов в группе с высоким нормальным уровнем калия по сравнению с 29,2% — в группе стандартной терапии (p=0,01). Частота госпитализаций по поводу гиперкалиемии или гипокалиемии была одинаковой в обеих группах.

Терапевтическая эффективность сердечного гликозида дигитоксина у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) оценивалась в исследовании **DIGIT-HF**. Всего 1212 пациентов с ХСН III или IV функционального класса по классификации New York Heart Association с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) 40% или менее, а также II функционального класса и ФВ ЛЖ 30% или менее рандомизировали в соотношении 1:1 для получения дигитоксина (в начальной дозе 0,07 мг 1 раз в день) или плацебо в дополнение к медикаментозной терапии, назначавшейся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При медиане периода наблюдения 36 месяцев первичная конечная точка (смерть по любой причине или госпитализация по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности (СН) регистрировалась у 39,5% пациентов в группе дигитоксина и у 44,1% — в группе плацебо (p=0,03) с тенденцией к снижению смертности (на 14%) в группе сердечного гликозида и при сопоставимой частоте серьезных нежелательных явлений (4,7% против 2,8% случаев в группах дигитоксина и плацебо соответственно).

После завершения исследования VICTORIA (n=5050) стимулятор растворимой гуанилатциклазы верицигуат был одобрен для лечения прогрессирующей СН со сниженной ФВ и получил рекомендацию класса IIb в европейских и североамериканских руководствах. В последующем исследовании VICTOR (n=6105) оценивалось применение верицигуата у пациентов с СН со сниженной ФВ без недавнего ухудшения ее течения. Заранее запланированный объединенный анализ данных на уровне пациентов из исследований **VICTORIA и VICTOR** проводился с целью определения влияния верицигуата на клинические исходы. Участники обоих исследований получали современную фоновую терапию СН в соответствии с рекомендациями. Первичная конечная точка — сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН — наблюдалась у 25,9% из 5579 пациентов в группе верицигуата и у 27,9% из 5576 больных в группе плацебо (p=0,0088), в том числе существенно снижались риск сердечно-сосудистой смерти (на 11%; p=0,020) и госпитализации по поводу СН (на 8%; p=0,043). Следовательно, верицигуат может применяться в качестве дополнительного варианта лечения отдельных пациентов с СН со сниженной ФВ.

В исследовании **ODYSSEY-HCM** ингибитор сердечного миозина мавакамтен, одобренный для лечения взрослых пациентов с симптомной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, оценивался при необструктивной ее форме. После рандомизации 289 пациентов получали мавакамтен (начальная доза 5 мг/сутки с корректировкой до максимальной дозы 15 мг/сутки в зависимости

от ФВ ЛЖ) и 291 — плацебо. За период наблюдения 48 недель значимых различий по двумя основным конечным точками не отмечалось: среднее изменение пикового потребления кислорода составляло 0,52 мл/кг/мин в группе мавакамтена и 0,05 мл/кг/мин в группе плацебо (p=0,07), а динамика качества жизни по 23-пунктному опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — 13,1 балла против 10,4 балла (p=0,06). У пациентов с необструктивной гипертрофической кардиомиопатией мавакамтен не приводил к значительно более выраженному улучшению пикового потребления кислорода или уменьшению симптомов по сравнению с плацебо.

Ингибитор сердечного миозина афикамтен сопоставлялся в исследовании **MAPLE-HCM** с метопрололом у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. После рандомизации 88 больных получали афикамтен в дозе от 5 до 20 мг/сутки плюс плацебо, а 87 — метопролол в дозе от 50 до 200 мг/сутки плюс плацебо. В течение 24 недель наблюдения изменение пикового потребления кислорода (первичная конечная точка) составляли 1,1 мл/кг/мин в группе афикамтена и -1,2 мл/кг/мин — в группе метопролола (p<0,001). У пациентов, получавших афикамтен, происходили значительные улучшения функционального класса СН по классификации New York Heart Association, качества жизни по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, градиента давления в выходном тракте ЛЖ, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и индекса объема левого предсердия по сравнению с пациентами, получавшими метопролол. Существенных различий в индексе массы ЛЖ и частоте нежелательных явлений в двух группах лечения не наблюдалось.

В открытом рандомизированном исследовании **REBOOT-CNIC** сопоставлялись результаты современного лечения (коронарная реперфузия и вторичная профилактика) пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST или без него и ФВ ЛЖ более 40% при терапии бета-блокаторами (n=4207) по сравнению с отсутствием такой терапии (n=4231). При медиане периода наблюдения 3,7 года события первичной конечной точки (совокупность смерти по любой причине, повторного инфаркта или госпитализации по поводу СН) наступали с равной частотой (p=0,63) в двух группах, не различались частота смерти от любой причины, повторного ИМ, госпитализации по поводу СН и показателей безопасности лечения.

В открытом рандомизированном исследовании **BETAMI–DANBLOCK** участвовали пациенты, перенесшие ИМ, с ФВ ЛЖ не менее 40%, которых в течение 14 дней после события распределяли в группу длительной терапии бета-блокаторами (n=2783) или группу отказа от такой терапии (n=2791). При медиане периода наблюдения 3,5 года комбинированная первичная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, незапланированная коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, СН или злокачественные желудочковые аритмии) отмечалась у 14,2% пациентов в группе бета-блокаторов и у 16,3% — в группе без бета-блокаторов (p=0,03) без значимых различий частоты отдельных ее компонентов и показателей безопасности терапии между группами. В этом исследовании у пациентов с ИМ и ФВ ЛЖ не менее 40% терапия бета-блокаторами приводила к снижению риска смерти или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с отсутствием терапии бета-блокаторами.

В исследование 3 фазы **BaxHTN** включали пациентов с систолическим артериальным давлением (САД) в положении сидя от 140 мм рт. ст. до менее 170 мм рт. ст., несмотря на терапию двумя антигипертензивными препаратами (неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) или 3 и более такими препаратами (резистентная АГ), включая диуретик. После двухнедельного вводного периода приема плацебо пациентов с САД в положении сидя 135 мм рт. ст. или более рандомизировали для приема селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата в дозе 1 мг (n=264), баксдростата в дозе 2 мг (n=266) или плацебо (n=264) 1 раз в день. Через 12 недель изменение САД в положении сидя от исходного значения (первичная конечная точка) составляло –14,5 мм рт. ст. при приеме 1 мг баксдростата, –15,7 мм рт. ст. при приеме 2 мг баксдростата и -5,8 мм рт. ст. при приеме плацебо. Скорректированное на плацебо различие составляло –8,7 мм рт. ст. при приеме 1 мг баксдростата и –9,8 мм рт. ст. при приеме 2 мг баксдростата (p<0,001 для обоих сравнений). Уровень калия более 6,0 ммоль/л был зарегистрирован у 2,3% пациентов в группе 1 мг баксдростата, у 3,0% в группе 2 мг баксдростата и у 0,4% — в группе плацебо. У пациентов с неконтролируемой или резистентной АГ добавление баксдростата к фоновой терапии через 12 недель приводило к значительному снижению САД в положении сидя по сравнению с плацебо.

Олезарсен — это антисмысловой олигонуклеотид, который ингибирует синтез аполипопротеина C–III, что приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме. Этот препарат оценивался в ран-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-59-63

домизированном исследовании 3 фазы **Essence–TIMI 73b** с участием пациентов с умеренной гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов от 150 до 499 мг/дл) и повышенным сердечно-сосудистым риском или с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов ≥500 мг/дл), которых рандомизировали в соотношении 1:3 для подкожного введения 1 раз в месяц олезарсена в дозе 50 мг (n=254), олезарсена в дозе 80 мг (n=766) или плацебо (n=329). Через 6 месяцев лечения среднее изменение уровня триглицеридов, скорректированное с учетом влияния плацебо, составляло -58,4% в группе олезарсена 50 мг (p<0,001) и -60,6% в группе олезарсена 80 мг (p<0,001). Частота серьезных нежелательных явлений оказалась одинаковой во всех исследовавшихся группах.

Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии после венозной тромбоэмболии у пациентов с преходящим провоцирующим фактором (например, хирургическое вмешательство, травма или иммобилизация) и сопутствующими стойкими факторами риска не определена. В рандомизированном исследовании **HI-PRO** пациенты с венозной тромбоэмболией после возникновения преходящего провоцирующего фактора, имевшие как минимум 1 стойкий фактор риска и получавшие антикоагулянтную терапию не менее 3 месяцев, были рандомизированы в группы приема апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (n=300) или плацебо (n=300) в течение 12 месяцев. За период наблюдения события первичной конечной точки эффективности (первый симптомный рецидив венозной тромбоэмболии) регистрировались у 1,3% пациентов в группе апиксабана и у 10,0% — в группе плацебо (p<0,001). События первичной конечной точки безопасности (первый эпизод большого кровотечения в соответствии с критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis) встречались с сопоставимой частотой: большое кровотечение — у 1 пациента в группе апиксабана и ни у одного в группе плацебо, небольшое клинически значимое кровотечение наблюдалось у 4,8% пациентов в группе апиксабана и у 1,7% — в группе плацебо (p=0,06). Редкие смертельные исходы не были связаны с сердечно-сосудистыми или геморрагическими причинами.

В исследовании **AQUATIC** участвовали пациенты с хроническим коронарным синдромом, которым за более, чем 6 месяцев до включения в исследование был имплантирован стент, имеющие высокий атеротромботический риск и получающие постоянную пероральную антикоагулянтную терапию. После рандомизации в дополнение к антикоагулянтам назначались 1 раз в день аспирин в дозе 100 мг (n=433) или плацебо (n=439). Исследование было прекращено досрочно по рекомендации независимого совета по мониторингу данных и безопасности после медианы периода наблюдения 2,2 года из-за превышения числа смертей по любой причине в группе аспирина. Первичная конечная точка эффективности (совокупность сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, системной эмболии, коронарной реваскуляризации или острой ишемии конечности) наблюдалась у 16,9% пациентов в группе аспирина и у 12,1% — в группе плацебо (p=0,02), а смерть по любой причине наступала в 13,4% против 8,4% случаев соответственно (p=0,01). Ключевой показатель безопасности (большое кровотечение) регистрировался у 10,2% пациентов в группе аспирина и у 3,4% — в группе плацебо (p<0,001).

В исследовании **NEO-MINDSET** участвовали пациенты после успешного чрескожного коронарного вмешательства при острых коронарных синдромах, которых в течение первых 4 дней госпитализации рандомизировали в группу прекращения лечения аспирином для последующей монотерапии мощным ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов (тикагрелор или прасугрел) (n=1712) или двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и мощный ингибитор $P2Y_{12}$-рецепторов) (n=1698) в течение 12 месяцев. За этот период наблюдения события первичной конечной точки (смерть от любой причины, ИМ, инсульт или экстренная реваскуляризация) происходили у 7,0% пациентов в группе монотерапии и у 5,5% — в группе двойной антитромбоцитарной терапии (p=0,11 для не меньшей эффективности). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 2,0% в группе монотерапии и у 4,9% — в группе двойной антитромбоцитарной терапии, а тромбоз стента встречался у 12 и 4 пациентов в сопоставлявшихся группах соответственно. Среди пациентов, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), монотерапия мощным ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов оказалась не менее эффективной, чем двойная антитромбоцитарная терапия в отношении предупреждения суммарного риска смерти и ишемических событий в течение 12 месяцев.

В исследование **TARGET-FIRST** включались пациенты, которым была успешно выполнена полная коронарная реваскуляризация с имплантацией современных стентов с лекарственным покрытием в течение 7 дней после ИМ и которые завершили

1-месячную двойную антитромбоцитарную терапию без ишемических осложнений или больших кровотечений. После рандомизации проводилась монотерапия ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов (n=961) или двойная антитромбоцитарная терапия (n=981) в течение 11 месяцев. За период наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, тромбоз стента, инсульт или большое кровотечение 3 или 5 типа согласно определению Bleeding Academic Research Consortium) отмечалась у 2,1% пациентов в группе монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов и у 2,2% пациентов в группе двойной антитромбоцитарной терапии (p=0,02 для не меньшей эффективности). Основная вторичная конечная точка (кровотечение 2, 3 или 5 типа по определению Bleeding Academic Research Consortium) наблюдалась у 2,6% пациентов в группе монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов и у 5,6% — в группе двойной антитромбоцитарной терапии (p=0,002 для превосходства). Тромбоз стента встречался редко, и его частота была одинаковой в сопоставлявшихся группах.

В этом открытом клиническом исследовании **TACSI**, основанном на регистрах кардиоторакальных хирургических центров, пациентов после аортокоронарного шунтирования по поводу ОКС рандомизировали для получения тикагрелора и аспирина (n=1104) или только аспирина (n=1097) в течение 1 года. За этот период наблюдения сумма осложнений комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт или повторная реваскуляризация) наблюдалась у 4,8% пациентов в группе тикагрелора и аспирина и у 4,6% — в группе только аспирина (p=0,77). Ключевой вторичной конечной точкой были все неблагоприятные клинические исходы, определявшиеся как события первичной конечной точки плюс большое кровотечение, и ее частота составляла 9,1% случаев в группе тикагрелора и аспирина против 6,4% в группе только аспирина. Большое кровотечение наблюдалось у 4,9% пациентов в группе тикагрелора и аспирина, а также у 2,0% — в группе монотерапии аспирином. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование по поводу ОКС, добавление тикагрелора к аспирину не приводит к снижению риска смерти, ИМ, инсульта или повторной коронарной реваскуляризации по сравнению с применением только аспирина в течение 1 года.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов планируется провести в Мюнхене, Германия с 28 по 31 августа 2026 года.

Материал подготовлен профессором
Канорским С.Г. (Краснодар),
редактирован профессором
Мамедовым М.Н. (Москва).

Правила для авторов

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Редакция: декабрь, 2021 г.

ВНИМАНИЕ! Правила вступают в действие с декабря 2021 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — submissions.ihvdj@gmail.com. Адрес официального сайта журнала — http://www.heart-vdj.com

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» издается с 2013 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.

Журнал «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам.

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — http://www.icmje.org; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — http://www.publicationethics.org.uk.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (http://www.consort-statement.org), обсервационных исследований — STROBE (http://www.strobe-statement.org), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (http://www.prisma-statement.org), точности диагностики — STARD (http://www.stard-statement.org).

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

Объем ***оригинальной статьи*** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования*, *результаты исследования*, *обсуждение и заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем ***лекции*** — до 5000 слов (включая

источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем ***обзоров литературы*** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания ***клинического случая*** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем ***мнения по проблеме*** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

Журнал принимает к публикации оригинальные клинические исследования фазы 2, 3 и 4. Обзоры литературы должны базироваться на источниках не старше 5 лет. Журнал принимает к публикации англоязычные статьи.

II. В единый файл «Направительное (сопроводительное) письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за доверенность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

«Направительное (сопроводительное) письмо» должно быть оформлено на одном или двух листах. Использованием бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

«Направительное (сопроводительное) письмо» сканируется. Файл в формате.jpeg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

Отсутствие направительного письма или неполный текст письма (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

III. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются **все** авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения, ORCID — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. «Название учреждения...», 2. «Название учреждения...». Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Скобки не ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в «метаданные статьи» должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в «окнах», где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории /отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками «верх»/»низ», которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литератур-

ных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через точку с запятой. В конце ставится точка. В тексте статьи ключевые слова пишутся через запятую.

Отдельно готовится **файл в Word**, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать:

1. Титульный лист рукописи. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И. И., Петров П. П. Приводится полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений (см. Пример оформления).

2. Информацию об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности, ORCID; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

В случае, если у представленного материала имеются авторы, не отвечающие критериям авторства, но внесшие определённый вклад в работу, то они должны быть перечислены в этом документе и в конце текста статьи в разделе **Благодарности**.

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

Раздел содержит раскрытие **всеми авторами** возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «**Конфликт интересов не заявляется**». Информация **о наличии конфликта интересов** должна быть также отражена в разделе *Конфликт интересов* в конце текста статьи.

4. Информация о грантах. Должна быть упомянута в конце текста статьи в разделе **Благодарности** и в конце раздела **Материал и методы** — с полным описанием роли источника финансирования в выполнении работы (дизайн, сбор информации, анализ, интепретация данных и пр.).

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Эта информация также должна быть отражена в разделе статьи ***Материал и методы*.**

Вся дополнительная информация (разрешения, анкеты и пр.) может быть затребована у авторов дополнительно при подготовке работы к печати.

Пример оформления:

Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.[1], Концевая А. В.[1], Константинов В. В.[1], Артамонова Г. В.[2], Гатагонова Т. М.[3],...

[1] ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

[2] ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

[3] ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;...., Россия.

6. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).

7. Копирайт. Использование в статье любого материала (таблицы, рисунка), обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя.

8. Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования.

Получение согласия у пациентов на проведение исследования должно быть также отражено в разделе **Материал и методы**.

9. Для всех клинических исследований: информация о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом публичном регистре клинических исследований. Под термином «клиническое исследование» понимается любой исследовательский проект, который затрагивает людей (или группы испытуемых) с/или без наличия сравнительной контрольной группы, изучает взаимодействие между вмешательствами для улучшения здоровья или полученными результатами. Всемирная организация здравоохранения предлагает первичный регистр: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html). Клиническое исследование считается достоверным на группе более 20 пациентов.

10. Количество слов в статье (без учёта резюме, источников литературы, подписей к рисункам и таблиц), **количество таблиц и рисунков.**

Отсутствие информационного файла или неполный текст (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

IV. Поскольку **основной файл рукописи** автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

Название статьи

Резюме с ключевыми словами

Список сокращений

Текст

Благодарности (если таковые имеются)

Список литературы

Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска** ...), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом представляемой рукописи: *в структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), *в неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела «Актуальность» в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вводном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

После Ключевых слов **ставится Конфликт интересов** (он так же дублируется в конце статьи), после него (если имеется) **ставится Регистрационный номер клинического исследования**.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например, артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза).

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире». **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: p < 0,0001; значение n пишется с маленькой буквы (n=20); знаки >, <, ±, =, +, — при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2014 г или 2002–2014 гг.

Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе «Материал и методы».

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности», который располагается в конце текста статьи перед разделом Литература.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных (M±m; M±SD; Me; Mo; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — (рисунок 1), (таблица 1).

Предоставление Основного файла рукописи **с фамилиями авторов или названиями учреждений** является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

V. Оформление списка литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1,2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают «Обзор литературы».

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. (2008).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и на-**

звание журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык). Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В обязательном порядке у всех статей указываются **DOI**, у всех книг **ISBN**. **Не принимаются** ссылки на диссертации, патенты, тезисы и любые сборники без выходных данных и ISBN.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. Lancet. 2008;372:1201–09. DOI:10.00000/0000–0000-.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Bart BYa, Larina VN, Brodskyi MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol. 2011;6:4–8. (In Russ.) Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2011;6:4–8. DOI:10.15829/1560–4071-2011–6-4–8.

Цитирование книги:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 р. 200. ISBN 0000–0000.

Цитирование главы в книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990:398–420). ISBN 0000–0000.

Цитирование главы русскоязычной книги:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011:203–93. (In Russ.) Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4 е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011:203–96. ISBN 0000–0000.

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm (28 May 2004)

Все источники литературы проверяются на корректность через систему Российской электронной библиотеки. Значительные ошибки в цитировании или дублирование источника являются причиной возврата рукописи авторам на доработку.

VI. Комплектность рукописи. Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

VII. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между Фондом «Кардиопрогресс» в лице редакции журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров

журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

VIII. Порядок рецензирования рукописей

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — http://www.heart-vdj.com. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сай-

та, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций. Информация о плане публикаций периодически размещается на сайте журнала.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 5-х лет с момента публикации.

IX. Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому Редакция просит оформить подписку на электронную или печатную версию журнала.

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

X. После публикации в журнале

1. Информация о публикации статьи распространяется по следующим научным базам цитирования: РИНЦ, WoS (в рамках платформы РИНЦ), Scopus, EBSCO, КИБРЛЕНИНКА и другие. Статье присваивается индекс DOI и полный текст размещается в открытом доступе на сайте журнала.

2. Информация о публикации номера распространяется по рассылке Российского кардиологического общества (пресс-релиз) и в социальных сетях.

3. Мы ожидаем от авторов статей также активно прилагать усилия для доведения результатов о своих научных изысканиях до всеобщего сведения, а именно: иметь в наличии личную страницу в Интернет (personal page), следить и обновлять свой профиль ORCID и RecsearcherID, привлекать к своей работе коллег через социальные сети.

XI. Отзыв или исправление статей

Полный текст политики журнала по Отзыву и исправлению статей находится в информационном разделе на сайте. Редакция руководствуется Рекомендациями COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — http://www.publicationethics.org.uk. в случаях:

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчётах или экспериментах);

выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т. е. случаи дублирующей публикации);

она является плагиатом;

описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;

имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;

они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;

ведется расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно скором времени.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);

список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

требуется изменить авторство, но нет никаких оснований сомневаться в обоснованности выводов.

XII. Позиция журнала по электронному резервному копированию (если журнал больше не публикуется)

Целью резервного копирования является предотвращение потери информации при сбоях оборудования, программного обеспечения, в критических и кризисных ситуациях и т. д.

Резервному копированию подлежит информация следующих основных категорий: — персональная информация авторов (личные каталоги на файловых серверах); — pdf опубликованных статей; — информация о литературных ссылках на статью в системе DOI.

Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитирования на сайте Электронной библиотеки www.elibrary.ru

XIII. Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе «Подписка»: http://www.heart-vdj.com

XIV. Контактные данные

Название журнала на английском языке International heart and vascular disease journal.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

http://www.heart-vdj.com

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — mmamedov@mail.ru

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — editor.ihvdj@gmail.com

Почтовый адрес: 127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word. В нём нет имён авторов и названий учреждений.

Файлы с направительным письмом и общей информацией подготовлены для загрузки на сайт.

3. Цитируемая литература представлена полностью, оформлена по Правилам для авторов и не содержит дублей. Все ссылки на литературу обозначены в тексте статьи.

4. Текст набран с полуторным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в конце документа.

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографческим требованиям, описанным в Правилах для авторов.

6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то **выполнены требования** документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. Автор **внимательно** ознакомился с Правилами для авторов.

8. Автор **даёт разрешение** на обработку и использование своих персональных данных.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ISSN: 2311–1623 (Print)
ISSN: 2311–1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogress.ru
Контактный телефон: 007 965 236 1600
Электронная почта: inf.cardio@gmail.com
Москва, Россия