

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

2025, том 17, № 6

Cardiology in Belarus

International Scientific Journal

2025 Volume 17 Number 6



Ева Гонсалес
Модистка (1877)

ISSN 2072-912X (print)
ISSN 2414-2131 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



амлодипин + лизиноприл + розувастатин

ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина¹⁻³
- Благоприятный профиль безопасности³
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему одной капсулы вместо трех таблеток⁴
- Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений⁴
- Доступен без рецепта⁵

1. Общая характеристика лекарственного препарата ЛП-№001991-ЛП-ВУ от 24.08.2023.

2. Карпов Ю. А. Исследование ТРИУМФИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов // Кардиология. - 2015. - № 55(9). - С. 10-15.

3. Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов - эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией // РМЖ. 2015. № 27. С. 1580-1583.

4. G. Mancia et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.

5. Постановление МЗ РБ от 18 августа 2025 года №82 «О внесении изменений в постановление МЗ РБ от 10 апреля 2019 г. №27»

1 капсула 1 раз в день

УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА, УДОБСТВО ПАЦИЕНТА



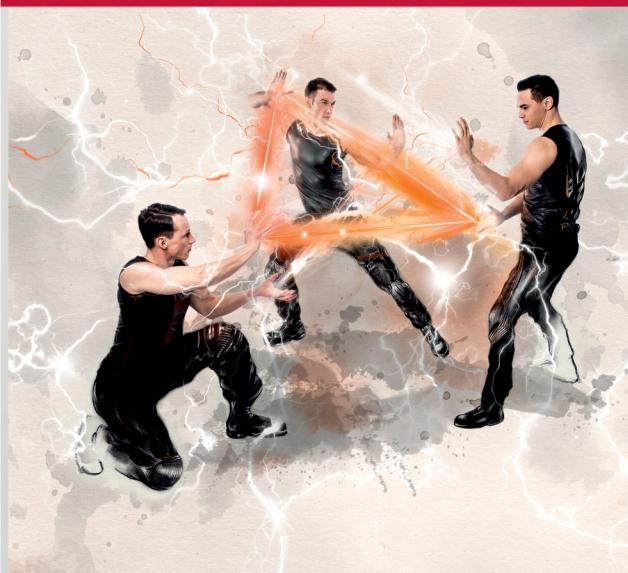
ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) в Республике Беларусь,
г. Минск, пр. Победителей, 5-505, тел./факс +375 17 215-25-21, e-mail: belgedeon@gedeon.by

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОТИВОПОКАЗАН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

Полипилл: Две проблемы – Одна таблетка



Роксатенз -амло

периндоприл/амлодипин/розувастатин
таблетки № 30
4 мг/5 мг/10 мг
8 мг/5 мг/10 мг
8 мг/5 мг/20 мг
8 мг/10 мг/20 мг



Роксатенз -инда

периндоприл/индапамид/розувастатин
таблетки № 30
4 мг/1,25 мг/10 мг
4 мг/1,25 мг/20 мг
8 мг/2,5 мг/10 мг
8 мг/2,5 мг/20 мг



- Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии одной таблеткой
- Однократный прием

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Реклама. Представитель держателя регистрационных удостоверений
(Роксатенз-инда – 10936/21/24 от 02.04.2021, Роксатенз-амло – 11122/22 от 06.06.2022)
Имеются медицинские противопоказания к применению и нежелательные реакции,
особенности применения лекарственных препаратов при беременности. Физические
лица на фото не являются реальными пациентами. Предназначено для медицинских или
фармацевтических работников и размещения в специализированных печатных
изданиях, интернет-ресурсах.

www.krka.by

KRKA

Представительство АО «KRKA, d.d., Novo mesto»
(Словения) в Беларусь 220114, г. Минск,
ул. Филимонова, 25Г, оф.315.
Тел/факс: (375-740) 740-92-30,
E-mail: info@krka.biz
Производитель/рекламодатель АО «KRKA, d.d.,
Novo mesto» (Словения)

ФАРМЛЭНД – это работает в кардиологии



Это работает!



Наши преимущества

- ✓ большой кардиологический портфель препаратов
- ✓ многолетний опыт успешного применения
- ✓ высококачественная субстанция (сырье с европейским GMP от голландского производителя Holden Medical для всех препаратов кардиопортфеля)
- ✓ доказанная эффективность
- ✓ комбинаторность молекул
- ✓ доступная цена

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Информация для специалистов. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия применения в период беременности. Информация носит рекламный характер. Производитель: белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД»

м е ж д у на р о д н ы й на у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

cardio.recipe.by

2025, том 17, № 6

Основан в 2009 г.

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь 4 июня 2009 г.
Регистрационное свидетельство № 456

Учредители:

УП «Профессиональные издания», ОО «Белорусское научное общество кардиологов»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель главного редактора А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,

ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3

тел.: +375 17 322-16-59

e-mail: cardio@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 01079, ведомственный индекс – 010792

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте cardio.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Периодичность выхода – один раз в два месяца

Цена свободная

Подписано в печать 29.11.2025

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

Тираж – 1500 экземпляров

Заказ .

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларусь».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Кардиология в Беларуси», 2025

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Главный редактор

Мрочек Александр Геннадьевич, акад. НАН Беларуси, д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Научный редактор

Булгак Александр Григорьевич, чл.-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия:

Бельская М.И., к.м.н., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Гелис Л.Г., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Курлянская Е.К., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Ливенцева М.М., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Медведева Е.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Митъковская Н.П., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Островский Ю.П., акад. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр

«Кардиология» (Минск, Беларусь)

Павлова О.С., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Подпалов В.П., д.м.н., проф., Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Пристром А.М., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Пырочкин В.М., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)

Снежицкий В.А., чл.-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский

университет (Гродно, Беларусь)

Спириданов С.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Стельмашок В.И., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Суджаева О.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Фролов А.В., д.б.н., к.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Хапалюк А.В., д.м.н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Чеснов Ю.М., д.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет,

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Шибеко Н.А., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Рецензируемое издание

Включено в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Республики Узбекистан.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal CARDIOLOGY IN BELARUS

KARDIOLOGIJA V BELARUSI

cardio.recipe.by

2025 Volume 17 Number 6

Founded in 2009

The journal was registered by the Ministry of Information of the Republic of Belarus on June 4, 2009
Registration certificate No. 456

Founders:

UE "Professional Editions", PA "Belarusian Scientific Society of Cardiologists"

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy editor-in-chief A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor S. Kaulkin

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3, Minsk,
220040, Republic of Belarus

Phone: +375 17 322-16-59

e-mail: cardio@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 01079, departmental index – 010792

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on [cardio.recipe.by](#), on the Scientific electronic library [elibrary.ru](#),
in the East View database, in the electronic library system [IPRbooks](#)

For any inquiries about acquiring the journal please contact the editorial office

The frequency of the journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Sent for the press 29.11.2025

Format 70×100 $\frac{1}{16}$ (165×240 mm)

Litho

Circulation is 1500 copies

Order No. .

Printed in printing house

© "Cardiology in Belarus", 2025

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Editor-in-Chief

Alexander G. Mrochek, Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Scientific Editor

Alexander G. Bulgak, Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Board:

Belskaya M., Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Chesnov Yu., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University,

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Frolov A., Dr. of Biol. Sci., Cand. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Gelis L., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Hapalyuk A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Kurlianskaya A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Liventseva M., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Miadzvedzeva A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Mitkovskaya N., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Ostrovsky Yu., Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific

and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Pavlova V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Podpalov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus)

Prystrom A., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Pyrochkin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Shybeko N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Snezhitskiy V., Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Spirydonau S., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Stelmashok V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Sujayeva V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Peer-Reviewed Edition

Included in the international databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Republic of Uzbekistan.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Тритаце® Тритаце® Плюс

СИЛА ОРИГИНАЛЬНОГО РАМИПРИЛА



Надежно контролирует артериальное давление¹⁻⁴



Снижает риск кардиоваскулярных осложнений (инфаркт, инсульт) у пациентов с ИБС⁵⁻¹⁵



Спасает жизни¹⁴⁻¹⁵



Широкий спектр показаний¹⁴⁻¹⁵

Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Kostis JB. Double-blind study of ascending doses of ramipril in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1991;8:52-63. 2. Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther*. 1996 Jul-Aug;18(4):658-70. 3. Spieker C, Zidek W, Vetter H, Rahn KH. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in essential hypertensives treated with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Int Med Res*. 1991 Jan-Feb;19(1):39-43. 4. McCarron D. 24-hour blood pressure profiles in hypertensive patients administered ramipril or placebo once daily: magnitude and duration of antihypertensive effects. Ramipril Multicenter Study Group. *Clin Cardiol*. 1991 Sep;14(9):737-42. 5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53. 6. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253-9. 7. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. HOPE/HOPE-TOD Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1339-46. 8. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821-8. 9. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1493-7. 10. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 15;35(4):881-8. 11. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):699-702. 12. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al., HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1284-90. 13. Леонова М.В. Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертонии и сахарном диабете с позиций доказательной медицины. - Медицинский совет. – 2020. - № 4. - С. 50-58. 14. Общая характеристика лекарственного препарата Триптаце [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/428_94_99_07_12_18_23_s.pdf. - Дата доступа: 14.11.2024. 15. Общая характеристика лекарственного препарата Триптаце Плюс [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9041_09_14_18_19_23_s.pdf. - Дата доступа: 14.11.2024.

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

Триптаце не рекомендован к применению в 1-м триместре и противопоказан во 2-м и 3-м триместрах беременности.

Использование во время кормления грудью противопоказано. Триптаце Плюс противопоказан при беременности и в период лактации.

РУ 428/94/99/07/12/23 выдано 24.05.2023 МЗРБ. Срок действия: беспроч. Производитель: Sanofi S.r.l., Италия. РУ 9041/09/14/18/19/23 выдано 19.05.2023 МЗРБ. Срок действия: беспроч. Производитель: Sanofi S.r.l., Италия/ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Германия.

ООО «Свикс Биофарма» Юридический адрес: 220036, г. Минск, ул. Карла Либкнехта, д.66, пом.71, офис 212а, belarus.info@swixxbiopharma.com

Официальный партнер Санофи-Авенитис Групп: 75008, Франция, Париж, Rue la Boëtie, 54

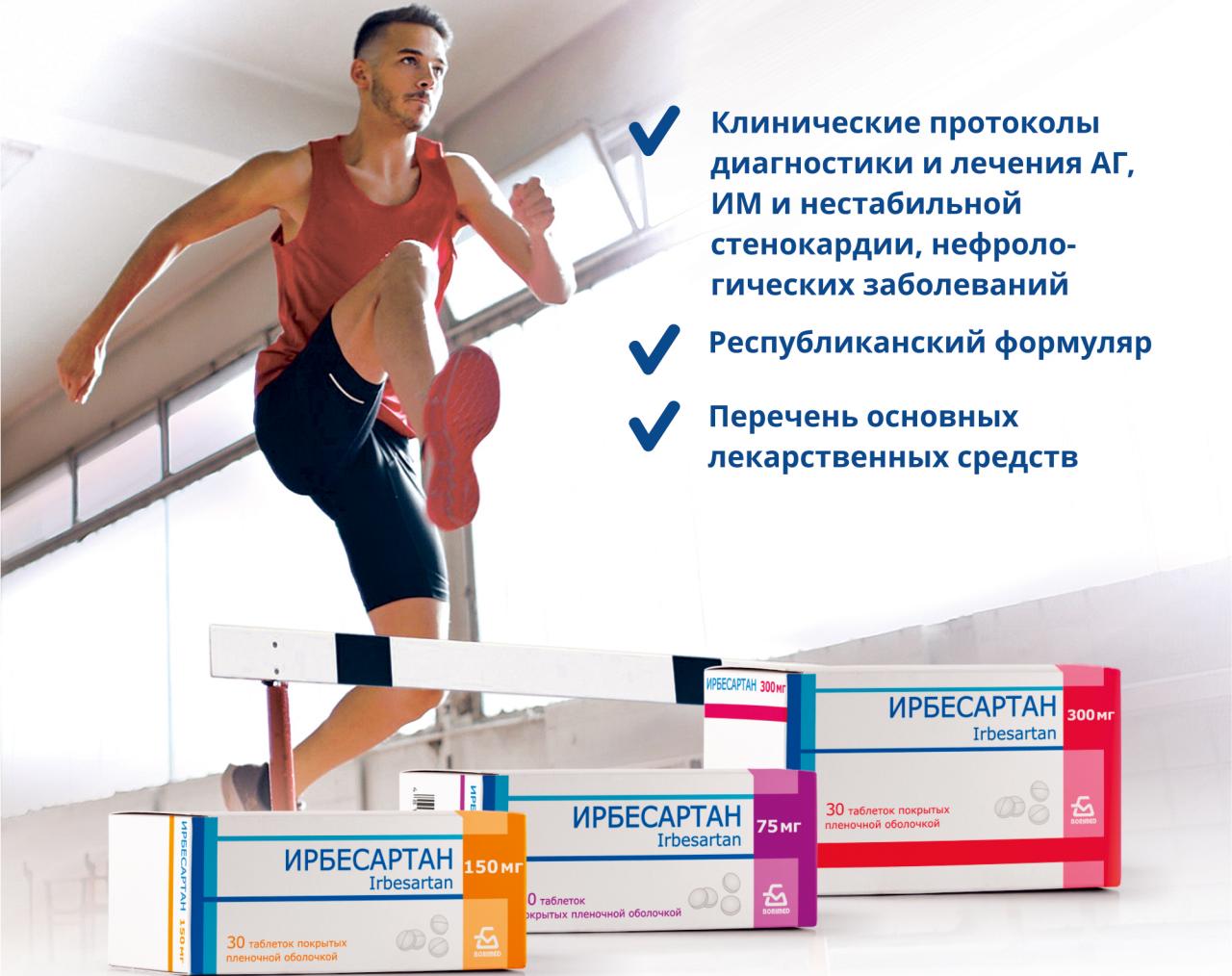
PM-BY-2025-11-7756. Дата согласования 11.2025.

Оригинальные исследования	Обзоры и лекции
<i>Шибеко Н.А., Гелис Л.Г., Русских И.И.</i>	<i>Вайханская Т.Г.</i>
Роль биомаркеров в диагностике ишемически-реперфузионных повреждений миокарда 821	Концепция «горячей фазы» как клинической воспалительной манифестации повреждения миокарда при генетической кардиомиопатии: литературный обзор и клиническое наблюдение 899
<i>Петрова Е.Б.</i>	<i>Суджаева О.А.</i>
Маркеры воспаления и кардиоваскулярные риски у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом 834	Микроваскулярная стенокардия: эволюция взглядов на эпидемиологию, диагностику, лечение, физическую реабилитацию и прогноз с учетом изменяющейся парадигмы ишемии миокарда 923
<i>Попель Г.А., Моисеенко И.А., Попель К.Г., Островский Ю.П.</i>	<i>Авдеева К.С., Горбачевский А.В., Невмержицкий В.С., Григоренко Е.А., Петелина Т.И., Бессонова М.И., Митьковская Н.П.</i>
CalRiVaGI-2: система оценки риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорты ... 849	Перспективы использования индекса триглицериды – глюкоза при прогнозировании развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с инсулинерезистентностью: обзор литературы 935
<i>Бекметова Ф.М., Фозилов Х.Г., Бекбулатова Р.Ш., Хошимов Ш.У., Каримов Б.С.</i>	<i>Пилант Д.А., Кадочкин В.О., Пилант А.П., Мышиленок Д.Ф., Голец А.Ч., Исаченко А.В., Крентовский А.П., Захаревич О.А., Белявская Е.К., Тихонович Е.О.</i>
Этапное ремоделирование камер сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза по данным спектр-трекинг эхокардиографии 856	Кардионейроабляция у взрослых пациентов с функциональными брадиаритмиями и рефлексогенными обмороками: первый опыт в Беларуси на примере двух клинических случаев 948
<i>Колоцей Л.В., Гладкий М.Л.</i>	Клинический случай
Полиморфизмы гена интерлейкина-1 и лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT: есть ли взаимосвязь? 868	<i>Пилант Д.А., Кадочкин В.О., Пилант А.П., Мышиленок Д.Ф., Голец А.Ч., Исаченко А.В., Крентовский А.П., Захаревич О.А., Белявская Е.К., Тихонович Е.О.</i>
<i>Буквальная Н.В.</i>	Применение лекарственных средств
Сывороточная концентрация трансформирующего фактора роста бета-1 у пациентов с артериальной гипертензией и прогрессированием фибрилляции предсердий: результаты проспективного исследования 879	<i>Голышко В.С., Балабанович Т.И., Савицкий И.С.</i>
<i>Редха Альван Хасан Альхашими, Хайдер Саадун Касим Альхилфи, Мухаммед Талип Теджил</i>	Особенности терапевтического выбора антидепрессантов в кардиологической практике: обзор литературы 959
Клинические проявления и краткосрочные результаты лечения фибрилляции предсердий в кардиологическом центре третьего уровня: ретроспективное исследование 891	

Original Research		Reviews and Lectures	
<i>Shybeka N., Gelis L., Russkikh I.</i>		<i>Vaikhanskaya T.</i>	
Role of Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury 822		Concept of "Hot Phase" as a Clinical Inflammatory Manifestation of Myocardial Injury in Genetic Cardiomyopathy: A Literature Review and a Case Report 900	
<i>Petrova E.</i>		<i>Sujayeva V.</i>	
Markers of Inflammation and Cardiovascular Risks in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism 836		Microvascular Angina: Evolution of Views on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Physical Rehabilitation, and Prognosis Taking into Account the Changing Paradigm of Myocardial Ischemia 924	
<i>Popel H., Maiseyenko I., Popel K., Ostrovsky Yu.</i>		<i>Avdeeva K., Gorbachevskii A., Nevmerzhitskiy V., Grigorenko E., Petelina T., Bessonova M., Mitkovskaya N.</i>	
CalRiVaGI-2: A Risk Assessment System for Infectious Complications in Reconstructive Aortic Surgery 850		Prospects of Using the Triglycerides – Glucose Index in Predicting Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Insulin Resistance: A Literature Review 936	
<i>Bekmetova F., Fozilov Kh., Bekbulatova R., Khoshimov Sh., Karimov B.</i>		Case Report	
Stepwise Remodeling of Cardiac Chambers in Patients with Chronic Ischemic Heart Failure Based on Speckle-Tracking Echocardiography Data 858		<i>Pilant D., Kadochkin V., Pilant A., Myshlenok D., Golets A., Isachenko A., Krentovsky A., Zakharevich O., Belyavskaya E., Tikhonovich E.</i>	
<i>Kalatsei L., Hladki M.</i>		Cardioneuroablation in Adult Patients with Functional Bradycardia and Reflexogenic Syncope: First Experience in Belarus Using Two Clinical Cases as Example 949	
Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Drug-Induced Long QT Syndrome: Is There a Correlation? 869		The Use of Medicines	
<i>Bukvalnaya N.</i>		<i>Golysko V., Balabanovich T., Savitsky I.</i>	
Serum Concentration of Transforming Growth Factor Beta 1 in Patients with Arterial Hypertension and Atrial Fibrillation Progression: A Prospective Study Results 880		Features of Therapeutic Choice of Antidepressants in Cardiology Practice: A Literature Review 960	
<i>Redha Alwan Hasan Alhashimi, Haider Saadoon Qasim Alhilfi, Mohammed Talip Thejeel</i>			
Clinical Patterns and Short-Term Outcomes of Atrial Fibrillation in a Tertiary Cardiac Center: A Retrospective Study 890			

ИРБЕСАРТАН

Твердый контроль артериального давления



✓ Клинические протоколы
диагностики и лечения АГ,
ИМ и нестабильной
стенокардии, нефроло-
гических заболеваний

✓ Республиканский формулляр

✓ Перечень основных
лекарственных средств



лечение
артериальной
гипертензии

Показания:

лечение поражений
почек у пациентов
с АГ и СД 2 типа

ОАО БЗМП, Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева 64.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ
РЕАКЦИИ. ПРОТИВОПОКАЗАН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ.

 **BORIMED**



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.001>



Шибеко Н.А. Гелис Л.Г., Русских И.И.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Роль биомаркеров в диагностике ишемически-реперфузионных повреждений миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гелис Л.Г. – концепция и дизайн исследования; Шибеко Н.А. – интерпретация данных, подготовка и редактирование текста; Русских И.И. – выполнение исследований.

Подана: 04.08.2025

Принята: 11.11.2025

Контакты: shibekonat@yandex.by

Резюме

Введение. При кардиохирургических операциях происходит ряд миокардиальных стрессов, которые приводят к развитию реперфузионных повреждений миокарда, неблагоприятно влияющих на течение послеоперационного периода.

Цель. Определить диагностическую значимость биомаркеров для оценки тяжести ишемически-реперфузионных повреждений миокарда у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 162 пациента, которым было выполнено коронарное шунтирование на работающем сердце – 25 пациентов (15,4%), коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК) – 81 пациент (50%), и 56 пациентам (34,6%) в дополнение к реваскуляризации миокарда выполнены пластика или протезирование митрального и/или триkuspidального клапанов. Ишемически-реперфузионные повреждения встречались у 58 (35,8%) пациентов. Всем пациентам проводились эхокардиография, коронароангиография, магнитно-резонансная томография, а также выполнялся комплекс клинико-лабораторных исследований, включающий маркеры кардиоваскулярного риска и неблагоприятных исходов.

Результаты. При проведении исследования установлено, что ишемически-реперфузионные повреждения встречались достоверно чаще ($p<0,05$) у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Анализ динамики биомаркеров в раннем послеоперационном периоде показал, что высокочувствительный тропонин I является маркером не только ишемического, но и реперфузионного повреждения миокарда ($r=0,7$; $p=0,001$), биомаркер sST2 может служить индикатором реперфузионного повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах, а активность каспазы-3 ($p=0,01$) и соотношение белков апоптоза $Bax/Bcl2 >1$ ($p=0,01$) указывает на активацию апоптоза при реперфузионных повреждениях миокарда. Установлены взаимосвязи между биомаркерами, маркерами апоптоза и реперфузионными повреждениями, которые проявились через 24 ч. после оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения: сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем белка Bax и временем ишемии миокарда ($r=0,77$; $p=0,001$), между уровнями $sST2$ и экспрессией белка Bax ($r=0,72$; $p=0,001$), умеренная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями белка Bax и белка $Bcl2$ ($r=-0,58$, $p=0,01$).

Заключение. Биомаркеры могут служить диагностическими индикаторами ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, а максимальные значения могут указывать на тяжелую степень повреждения миокарда. К тому же повышение их значений может быть прогностически значимым в оценке риска реперфузионного повреждения миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, ишемически-реперфузионные повреждения миокарда, биомаркеры, апоптоз

Shybeka N.✉, Gelis L., Russkikh I.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Role of Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gelis L. – study concept and design; Shybeka N. – data interpretation, text writing and editing; Russkikh I. – investigations.

Submitted: 04.08.2025

Accepted: 11.11.2025

Contacts: shibekonat@yandex.by

Abstract

Introduction. Cardiac surgeries are associated with a range of myocardial stresses leading to myocardial reperfusion injuries, which adversely affect the postoperative course.

Purpose. To determine the diagnostic value of biomarkers for assessing the severity of myocardial ischemia/reperfusion injury in cardiac surgery patients with coronary artery disease.

Materials and methods. This prospective study included 162 patients who underwent off-pump coronary artery bypass grafting (25 patients (15.4%)), on-pump coronary artery bypass grafting (81 patients (50%)), and those who underwent mitral and/or tricuspid valve repair or replacement in addition to myocardial revascularization (56 patients (34.6%)). Ischemia/reperfusion injury was observed in 58 (35.8%) patients. All patients underwent echocardiography, coronary angiography, magnetic resonance imaging and a comprehensive clinical and laboratory analysis, including markers of cardiovascular risk and adverse outcomes.

Results. The study found that ischemia/reperfusion injury was significantly more common ($p<0.05$) in patients who underwent surgery under cardiopulmonary bypass. The analysis of changes in biomarkers in the early postoperative period showed that highly sensitive troponin I was a marker of both ischemic and reperfusion myocardial injury ($r=0.7$; $p=0.001$), the sST2 biomarker could serve as an indicator of reperfusion myocardial injury during cardiac surgery, caspase-3 activity ($p=0.01$) and the ratio of apoptosis proteins Bax/Bcl2 >1 ($p=0.01$) indicated the activation of apoptosis during reperfusion myocardial injury. Correlations were established between biomarkers, apoptosis markers and reperfusion injury that manifested 24 hours after surgery under cardiopulmonary bypass:



a strong correlation was found between Bax protein levels and myocardial ischemia time ($r=0.77$; $p=0.001$), and between sST2 levels and Bax protein expression ($r=0.72$; $p=0.001$); and a moderate inverse correlation was found between Bax protein levels and Bcl2 protein ($r=-0.58$, $p=0.01$).

Conclusion. Biomarkers can serve as diagnostic indicators of myocardial ischemia/reperfusion injury, and maximum values may indicate severe myocardial injury. Furthermore, elevated biomarkers may be prognostically significant in assessing the risk of myocardial reperfusion injury.

Keywords: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, artificial circulation, ischemia/reperfusion myocardial injury, biomarkers, apoptosis

■ ВВЕДЕНИЕ

При кардиохирургических операциях происходит ряд миокардиальных стрессов (ишемия, ишемия-реперфузия, воспалительная реакция, окислительный стресс, операционная травма), которые приводят к развитию послеоперационной дисфункции миокарда, что существенно влияет на течение послеоперационного периода [1–3]. При реперфузии ишемизированного миокарда возникает целый каскад изменений, реализующихся на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, что приводит к нарушению структуры и функции кардиомиоцитов. В современной научной литературе рассматривается концепция взаимосвязи между ишемией/реперфузией и апоптозом, который может участвовать в патогенезе стеннинга и сохранении длительной миокардиальной дисфункции после операций на сердце [4–8]. Клинические данные свидетельствуют, что повреждения миокарда, связанные с ишемией/реперфузией, являются одной из основных причин развития острой сердечной недостаточности и аритмий в ранние сроки после операции коронарного шунтирования (КШ) [9–11]. Разработанные и применяющиеся методы защиты миокарда позволяют эффективно предупредить или уменьшить послеоперационную миокардиальную дисфункцию. Однако дисфункция миокарда после кардиохирургических вмешательств остается не до конца решенной проблемой. Для лучшего понимания механизмов развития постишемической дисфункции необходимы дальнейшие исследования.

Комплексная клинико-инструментальная и лабораторная оценка тяжести ишемического и реперфузионного повреждения миокарда позволит повысить качество ранней диагностики и эффективность хирургического лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую значимость биомаркеров для оценки тяжести ишемически-реперфузионных повреждений миокарда у кардиохирургических пациентов с ИБС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 162 пациента, которым было выполнено оперативное вмешательство: КШ на работающем сердце – 25 пациентов (15,4%), КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) – 81 пациент (50%),

у 56 пациентов (34,6%) в дополнение к реваскуляризации миокарда выполнены пластика или протезирование митрального и/или триkuspidального клапанов. Все операции выполнялись по стандартной методике из срединной стернотомии в условиях нормотермического (34–36°) искусственного кровообращения или на работающем сердце. При проведении операций на «сухом» сердце применялся комплексный метод защиты миокарда на основе крови.

Всем пациентам, включенным в проспективное исследование, проводились общепринятые клинико-инструментальные и лабораторные методы обследования, включавшие в себя сбор анамнестических данных, физикальные исследования, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведений, эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Дисфункция миокарда оценивалась с помощью чреспищеводного эхокардиографического исследования (ЧП-ЭхоКГ) (исходно и интраоперационно). Оценивались характер и степень поражения коронарного русла и полнота реваскуляризации миокарда. Проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, включающий общий анализ крови, биохимический анализ крови, а также маркеры кардиоваскулярного риска и неблагоприятных исходов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все прооперированные лица были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. В 1-ю группу вошли 58 (35,8%) пациентов, у которых имелась ишемически-реперфузионная дисфункция миокарда, 2-ю группу составили 104 (64,2%) человека, у которых не было зарегистрировано данного нарушения.

Ишемически-реперфузионная дисфункция миокарда диагностировалась в следующих случаях:

- 1) при развитии нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде (в течение 24 ч.);
- 2) при длительности инотропной поддержки более 24 ч. в раннем послеоперационном периоде;
- 3) при изменениях ЭКГ (депрессия сегмента ST более 4 ч.) интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде;
- 4) при интраоперационном снижении фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и увеличении индекса локальной сократимости (ИЛС) миокарда (по данным ЧП-ЭхоКГ);
- 5) при появлении дополнительных признаков повреждения миокарда после реваскуляризации (по данным ЭхоКГ, по МРТ).

Исходно группы сопоставимы по возрасту и полу. Так, средний возраст пациентов 1-й группы составил $58,2 \pm 7,3$ года и $56,8 \pm 6,5$ года во 2-й группе. Кроме этого, группы сопоставимы по сопутствующей патологии, функциональным классам (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности, а также по фракции выброса ЛЖ (табл. 1).

Кроме клинико-анамнестических признаков, оценивалась ангиографическая характеристика пациентов. Пациенты с развитием ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда имели достоверную разницу только по количеству баллов SYNTAX Score. Количество пораженных артерий и полнота реваскуляризации, суммарное

**Таблица 1**

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients depending on the presence of ischemia/reperfusion myocardial dysfunction

Показатель	Пациенты с развивающейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда
Количество пациентов, n (%)	58 (35,8%)	104 (64,2%)
Средний возраст, лет	58,2±7,3	56,8±6,5
ФК стенокардии напряжения	2,4±0,5	2,3±0,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (17,6%)	15 (16,5%)
ФК сердечной недостаточности (NYHA)	2,2±0,5	2,1±0,4
ФВ ЛЖ	44,5±10,0	46,4±11,5
Сахарный диабет, n (%)	5 (23,7%)	12 (21,2%)
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (58,8%)	43 (56,3%)
СКФ CKD-EPI, мл/мин, 1,73м ²	70,5±19,5	68,2±20,7
ХПН, n (%)	0	0

Примечание: достоверность различий между группами ($p<0,05$).

поражение коронарных артерий (СПАС), диаметр шунтируемых артерий и прогнозируемый операционный риск по шкале EuroSCORE II достоверных различий не имели в этих группах пациентов (табл. 2).

Основные интраоперационные данные, в зависимости от вида хирургического вмешательства, представлены в табл. 3.

Таблица 2

Исходная ангиографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда

Table 2

Baseline angiographic characteristics of patients depending on the presence of ischemia/reperfusion myocardial dysfunction

Показатель	Пациенты с развивающейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда
СПАС, %	103,4±33,6	98,2±24,3
Данные коронароангиографии (среднее количество пораженных артерий)	3,02±1,01	2,9±0,9
Характеристика поражения коронарного русла, %		
1-сосудистое	11,2%	11,8%
2-сосудистое	25,8%	23,7%
3-сосудистое	42,4%	44,1%
4-сосудистое	20,6%	20,4%
EuroSCORE II, %	5,4±1,6	4,8±2,2
SYNTAX Score, баллы	98±7	52±5*
Полнота реваскуляризации, %	93	96

Примечание: * достоверность различий между группами ($p<0,05$).

Таблица 3
Интраоперационные данные
Table 3
Intraoperative data

Интраоперационный показатель	КШ в условиях ИК (n=81)	КШ + клапанная коррекция (n=56)	КШ на работающем сердце (n=25)	p
Время ишемии миокарда, мин.	60±22	98±28	–	<0,05
Время искусственного кровообращения, мин.	94±25	158±29	–	<0,05
Среднее число дистальных анастомозов	2,78±0,9	2,56±1	2,76±1	н/д
Применение левой внутренней грудной артерии, %	87,5	84,3	89	н/д
Коррекция недостаточности митрального клапана, n (%)	–	42 (25,9%)	–	–
Коррекция недостаточности трикуспидального клапана, n (%)	–	14 (8,6%)	–	–

Достоверно чаще ишемически-реперфузионная дисфункция миокарда встречалась у пациентов, которые имели достоверно большее интраоперационное время ишемии миокарда ($p<0,05$) и время искусственного кровообращения ($p<0,05$) (табл. 4).

Необходимо отметить, что ишемически-реперфузионные повреждения встречаются чаще при КШ в условиях ИК и клапанной коррекции.

Для лабораторной оценки ишемически-реперфузионных повреждений были исследованы уровни высокочувствительного тропонина (hsTnI), NT-pro-BNP, галектин-3, стимулирующего фактора роста (sST2), высокочувствительного С-реактивного белка (hs CRP), белков апоптоза Bcl-2 и Bax, каспазы-3, супероксиддисмутазы (СОД) исходно, через 6 ч., 12 ч., 24 ч. и 7 суток после оперативного лечения.

Ишемически-реперфузионные повреждения встречались у 6 пациентов (10,3%) из группы КШ на работающем сердце.

Структура реперфузионных нарушений у пациентов с КШ на работающем сердце представлена в табл. 5. В этой группе достоверно чаще диагностировались реперфузионные повреждения по данным МРТ, изменениям сегмента ST ($p<0,05$), а также по высокому уровню выявленных жизнеугрожающих нарушений ритма на ЭКГ.

Таблица 4
Интраоперационная характеристика пациентов в зависимости от развития реперфузионных нарушений миокарда
Table 4
Intraoperative characteristics of patients depending on the presence of myocardial reperfusion disorders

Показатель	Пациенты с развивающейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда
Полнота реваскуляризации, %	92	94
Время ишемии миокарда, мин.	118±13	67±15*
Время ИК, мин.	178±10	99±14*

Примечание: * достоверность различий между группами ($p<0,05$).

**Таблица 5**

Структура ишемически-реперфузионных нарушений при коронарном шунтировании на работающем сердце

Table 5

Structure of ischemia/reperfusion disorders in off-pump coronary artery bypass grafting

Вид ишемически-реперфузионного нарушения	Частота
Нарушения ритма (желудочковаяExtrasystole, желудочковая тахикардия)	57,3%
Депрессия или подъем сегмента ST более 4 ч.	68,7%*
Интраоперационное снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение ИЛС	18%
Признаки МРТ (отек, некроз)	88%*

Примечание: * достоверность различий между группами ($p<0,05$).

При изучении исходных уровней биомаркеров в зависимости от развития реперфузионных повреждений (табл. 6) зафиксировано, что исходный уровень hsTnI достоверно выше был в группе с реперфузионными повреждениями, что может указывать на его диагностическую роль в оценке тяжести реперфузионного повреждения миокарда.

При анализе динамики биомаркера sST2 установлено, что, с одной стороны, его исходный уровень достоверно не отличался в группах с и без реперфузионных повреждений. Однако в первые сутки после оперативного вмешательства был достоверный рост sST2 в обеих группах, при этом уровень sST2 достоверно выше был в группе с реперфузионными повреждениями ($p<0,05$) (рис. 1). Далее, к 7-м суткам, в группе с реперфузионными повреждениями было незначительное снижение sST2 в сравнении с уровнем в 1-е сутки, но его уровень сохранялся достоверно высоким в сравнении с исходным значением (рис. 1). А в группе без реперфузионных осложнений было достоверное снижение sST2 ($p<0,05$) на 7-е сутки в сравнении с его уровнем в 1-е сутки, что дает возможность использовать биомаркер sST2 как индикатор реперфузионного повреждения. Такая же картина наблюдается и в динамике hsTnI (рис. 1), только значение тропонина в данной ситуации отражает дополнительное повреждение миокарда, связанное с реперфузией.

Активность антиоксидантной системы определялась по уровню СОД. Исходные уровни, а также статистически незначимое повышение СОД через 12 ч. и 24 ч. у

Таблица 6

Исходные уровни биомаркеров при коронарном шунтировании на работающем сердце в зависимости от развития реперфузионных нарушений миокарда

Table 6

Baseline biomarker levels in off-pump coronary artery bypass grafting depending on the presence of myocardial reperfusion injury

Показатель	Пациенты с развившейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда	p
hsTnI, нг/мл	36,2±14,6	18,2±7,8	<0,05
NT-pro-BNP, пг/мл	546±102	465±112	н/д
Галектин-3, нг/мл	18,6±9,5	15,8±8,8	н/д
hs CRP, мг/л	105,7±12,5	103,0±15,0	н/д
sST2, нг/мл	27,2±9,4	19,7±8,8	н/д

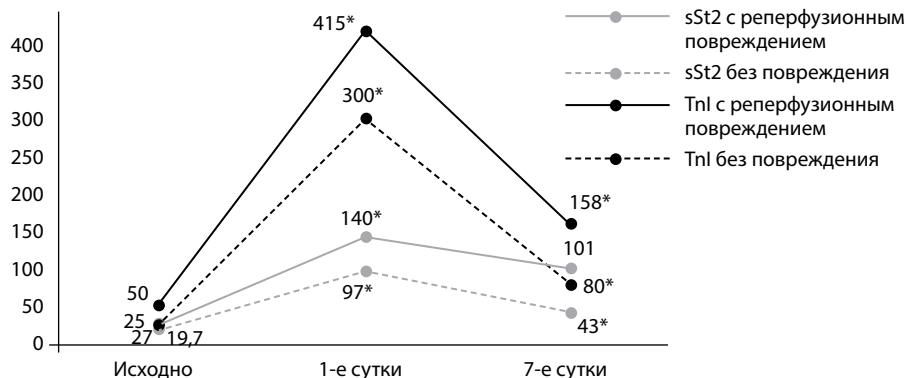


Рис. 1. Динамика биомаркеров при коронарном шунтировании на работающем сердце
Fig. 1. Biomarker changes during off-pump coronary artery bypass grafting

пациентов после КШ на работающем сердце достоверной связи с развитием реперфузионных повреждений не имели, вероятно, это обусловлено меньшим оксидативным стрессом в условиях работающего сердца.

Для изучения роли апоптоза в развитии реперфузионных повреждений изучались маркеры апоптотического процесса: антиапоптотический белок Bcl2, который способен блокировать апоптоз за счет стабилизации митохондриальных мембран; проапоптотический белок Bax, который является индуктором апоптоза; активность каспаз и уровень цитохрома С, который запускает митохондриальный апоптоз.

Дооперационные уровни маркеров апоптоза достоверно не различались у пациентов с КШ на работающем сердце (табл. 7).

При анализе динамики маркеров апоптоза через 12 ч. и 24 ч. после оперативного вмешательства их достоверного роста не наблюдается. Однако необходимо отметить, что в группе КШ на работающем сердце через 12 ч. начинается активная экспрессия антиапоптотического белка Bcl2 (от $21,4 \pm 7,8$ нг/мл до $36,4 \pm 11,6$ нг/мл), которая указывает на активацию антиапоптотического звена и, вероятно, обусловлена отсутствием пережатия аорты и кардиоплегии.

Таблица 7
Исходные уровни маркеров апоптоза при коронарном шунтировании на работающем сердце в зависимости от развития реперфузионных нарушений миокарда

Table 7
Baseline levels of apoptosis markers in off-pump coronary artery bypass grafting depending on the presence of myocardial reperfusion injury

Показатель	Пациенты с развившейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда	p
Белок Bax, нг/мл	$18,6 \pm 4,4$	$16,7 \pm 5,6$	н/д
Белок Bcl2, нг/мл	$23,8 \pm 8,5$	$22,5 \pm 6,2$	н/д
Каспаза-3, пг/мл	956 ± 98	984 ± 102	н/д
Каспаза-8, пг/мл	1165 ± 167	998 ± 135	н/д
Цитохром С, пг/мл	$0,20 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,05$	н/д



Для дальнейшего изучения взаимосвязи между биомаркерами и маркерами апоптоза с наличием реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с КШ на работающем сердце был проведен корреляционный анализ, при котором взаимосвязь установлена только по двум маркерам. Сильная корреляционная взаимосвязь установлена с hsTnI ($r=0,72$; $p=0,001$) и умеренная – с sST2 ($r=0,58$, $p<0,05$).

В группе с КШ в условиях ИК ишемически-реперфузионные повреждения встречались у 25 пациентов (43,1%), в группе с КШ и клапанной коррекцией – у 27 пациентов (46,6%).

Структура реперфузионных нарушений у пациентов с КШ в условиях ИК представлена в табл. 8 и у пациентов с КШ и клапанной коррекцией в табл. 9. Необходимо отметить, что два пациента из группы КШ с клапанной коррекцией умерли.

Из таблиц видно, что количество ишемически-реперфузионных нарушений выше в группе КШ и клапанной коррекции, однако по частоте встречаемости этих нарушений группы сопоставимы.

При изучении уровней маркера повреждения миокарда в группах с ИК (группа КШ и группа КШ с клапанной коррекцией) выявлена такая же динамика, как и при КШ на работающем сердце, а именно определяется достоверное повышение hsTnI в первые сутки послеоперационного периода ($p=0,001$).

Таким образом, с одной стороны, высокие уровни hsTnI на 1-е сутки после любого оперативного вмешательства отражают миокардиальное повреждение, обусловленное операционной травмой, а с другой стороны – степень повышения этого маркера повреждения миокарда достоверно выше в группах с реперфузионными повреждениями миокарда независимо от вида вмешательства (рис. 2, 3), что также указывает на дополнительное повреждение миокарда при реперфузионных повреждениях. Кроме этого, к 7-м суткам было достоверное снижение hsTnI во всех группах, однако

Таблица 8
Структура ишемически-реперфузионных нарушений при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения

Table 8

Structure of ischemia/reperfusion disorders in coronary artery bypass grafting under conditions of artificial circulation

Вид ишемически-реперфузионного нарушения	Частота
Нарушения ритма (желудочковая тахикардия)	25,5%
Депрессия или подъем сегмента ST более 4 ч.	72,8%
Интраоперационное снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение ИЛС	58,5%
Признаки МРТ (отек, некроз)	68%

Таблица 9
Структура ишемически-реперфузионных нарушений при коронарном шунтировании с клапанной коррекцией

Table 9

Structure of ischemia/reperfusion disorders in coronary artery bypass grafting with valve correction

Вид ишемически-реперфузионного нарушения	Частота
Нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия)	28,6%
Депрессия или подъем сегмента ST более 4 ч.	78,5%
Интраоперационное снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение ИЛС	65,5%
Признаки МРТ (отек, некроз)	73%

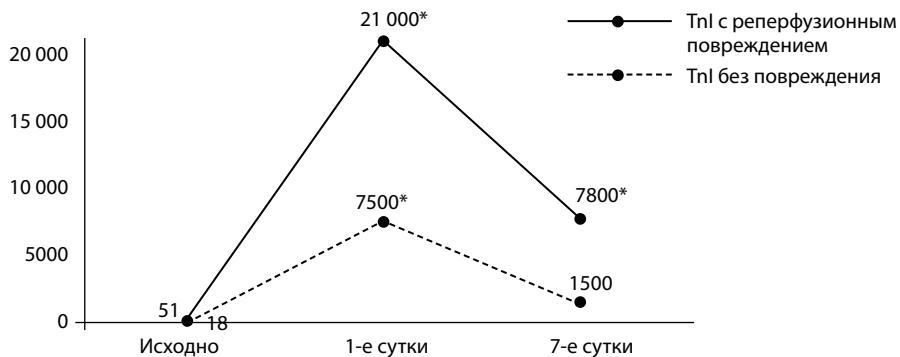


Рис. 2. Динамика тропонина I при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения

Fig. 2. Changes in troponin I in coronary artery bypass grafting under conditions of artificial circulation

в группах с реперфузионными повреждениями уровень hsTnI сохранялся достоверно высоким в сравнении с его уровнем в группах без реперфузионных повреждений (рис. 2, 3).

Динамическое повышение hsTnI в группе пациентов с ишемически-реперфузионным повреждением может свидетельствовать о структурном повреждении кардиомиоцитов в ответ на реперфузионное повреждение и дефицит перфузии миокарда.

Изменения в уровнях sST2 в первые сутки после оперативного вмешательства аналогичны изменениям при КШ на работающем сердце: зарегистрирован достоверный рост sST2 в обеих группах, при этом уровень sST2 достоверно выше был в группе с реперфузионными повреждениями ($p<0,05$) (рис. 4, 5). Далее, к 7-м суткам, в группе с реперфузионными повреждениями было достоверное снижение sST2 в сравнении с уровнем в 1-е сутки, но его уровень сохранялся достоверно высоким в сравнении с исходным значением, особенно в группе пациентов, которым выполнялась

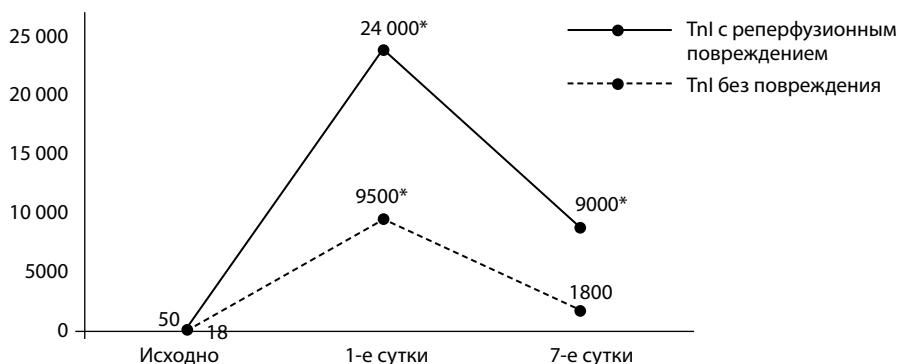


Рис. 3. Динамика тропонина I при коронарном шунтировании с клапанной коррекцией

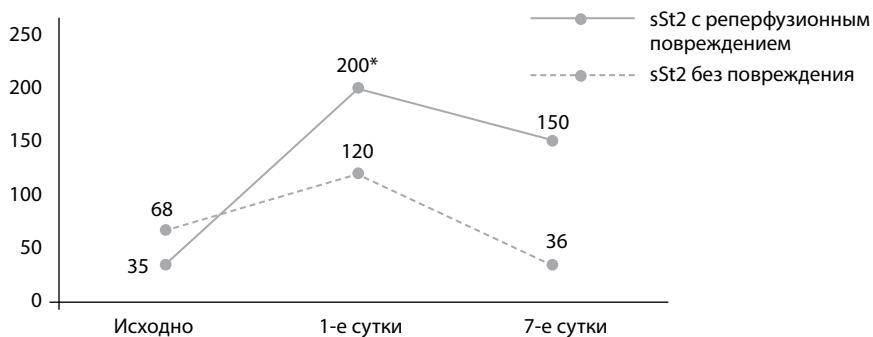


Рис. 4. Динамика sST2 при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения

Fig. 4. Changes in sST2 in coronary artery bypass grafting under conditions of artificial circulation

клапанная коррекция ($p=0,01$). А в группе без реперфузионных осложнений было достоверное снижение sST2 ($p<0,05$) на 7-е сутки в сравнении с его уровнем в 1-е сутки, что также дает возможность использовать биомаркер sST2 как индикатор реперфузионного повреждения. Таким образом, биомаркер sST2 играет патогенетическую роль в развитии реперфузионного повреждения миокарда.

Исходные уровни sST2 в группах с реперфузионными повреждениями достоверно не отличались (табл. 10).

При анализе уровней NT-pro-BNP установлено, что исходные уровни данного маркера исходно не различались в группах пациентов, оперированных в условиях ИК, достоверно снижался его уровень в первые 24 ч. после операции в группе с клапанной коррекцией, что, вероятно, обусловлено гемодинамической разгрузкой левого желудочка. К 7-м суткам NT-pro-BNP достоверно снижался. Четкой связи с развитием реперфузионных повреждений в данных группах установлено не было (табл. 10).

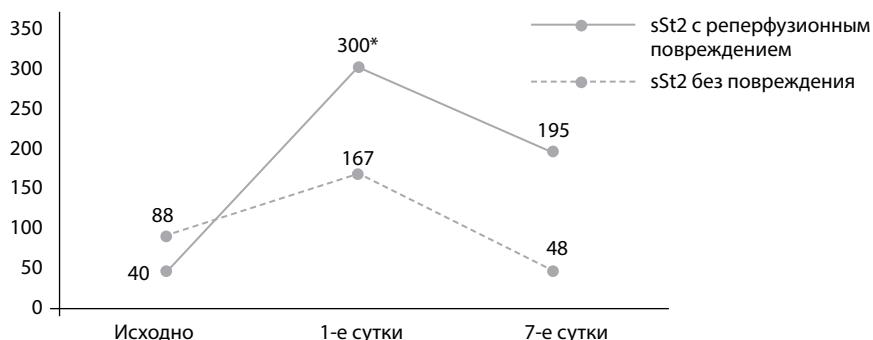


Рис. 5. Динамика sST2 при коронарном шунтировании с клапанной коррекцией

Fig. 5. Changes in sST2 in coronary artery bypass grafting with valve correction

Таблица 10

Исходные уровни биомаркеров в зависимости от развития реперфузионных нарушений миокарда при операциях в условиях искусственного кровообращения

Table 10

Baseline levels of biomarkers depending on the presence of myocardial reperfusion disorders during operations under artificial circulation

Показатель	Пациенты с развивающейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда	p
hsTnI, нг/мл	54,2±15,6	18,4±12,7	<0,05
NT-pro-BNP, пг/мл	1850±370	1680±420	н/д
Галектин-3, нг/мл	38,6±14,5	11,8±12,8	<0,05
hs CRP, мг/л	105,7±12,5	103,0±15,0	н/д
sST2, нг/мл	20,2±9,4	19,7±8,8	н/д

При анализе изменения уровней галектина-3 выявлено, что достоверных различий в исследуемых группах как исходно, так и на 1-е сутки нет. Однако отмечается тенденция к росту уровня галектина-3 к 7-м суткам в группах с ИК, что может свидетельствовать о выраженной дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде.

Исходные уровни СОД в группах не различались, но через 24 ч. в обеих группах с ИК отмечается достоверный рост СОД, что отражает активацию антиоксидантной системы в ответ на оперативное вмешательство. Однако к 7-м суткам идет резкое снижение СОД, так, в группах с ИК уровень СОД опускается ниже исходного ($p<0,05$), что предполагает снижение защитных механизмов антиоксидантной системы у пациентов из данных групп.

Исходные уровни маркеров апоптоза не имели достоверной разницы в группах с наличием реперфузионных повреждений и без них.

Самые высокие уровни цитохрома С были зафиксированы в группах пациентов, прооперированных в условиях ИК с клапанной коррекцией, однако достоверной значимости зафиксировано не было.

При изучении уровней маркеров апоптоза в группах с ИК установлено, что достоверное увеличение активности каспазы-3 и экспрессии белка Вах наблюдается

Таблица 11

Уровни маркеров апоптоза в зависимости от развития реперфузионных нарушений миокарда при операциях в условиях искусственного кровообращения

Table 11

Levels of apoptosis markers depending on the presence of myocardial reperfusion disorders during operations under artificial circulation

Показатель	Пациенты с развивающейся ишемически-реперфузионной дисфункцией миокарда	Пациенты без ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда	p
Белок Вах, нг/мл	45,6±4,5	21,7±5,7	<0,05
Белок Bcl2, нг/мл	14,5±5,8*	20,9±6,8	н/д
Каспаза-3, пг/мл	6878±158,5	2667±144,6	0,01
Каспаза-8, пг/мл	1165,6±167,5	998,5±135,6	н/д
Цитохром С, пг/мл	0,45±0,05	0,39±0,06	н/д

Примечание: * достоверность различий между группами ($p<0,05$).



через 24 ч. в группах с реперфузионным повреждением, а белок Bcl2, наоборот, достоверно снижается в сравнение с белком Bcl2 (табл. 11), что указывает на дисбаланс в сторону проапоптотического процесса, который выражается в отношении белка Bax/Bcl2 >1 (при КШ в условиях ИК $32,4 \pm 12,8$ нг/мл и $8,4 \pm 6,8$ нг/мл соответственно, $p=0,01$; при КШ в сочетании с клапанной коррекцией $34,6 \pm 11,7$ нг/мл и $9,8 \pm 7,6$ нг/мл соответственно, $p=0,01$).

При изучения дальнейшего влияния биомаркеров, маркеров апоптоза на развитие реперфузионного повреждения были установлены следующие связи, которые проявились через 24 ч. после оперативного вмешательства в условиях ИК: сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем белка Bax и временем ишемии миокарда ($r=0,77$; $p=0,001$), между уровнями sST2 и экспрессией белка Bax ($r=0,72$; $p=0,001$), умеренная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями белка Bax и белка Bcl2 ($r=-0,58$, $p=0,01$), а также проявилась сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями hsTnI и наличием реперфузионных повреждений ($r=0,7$; $p=0,001$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что биомаркеры могут служить диагностическими индикаторами ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, а максимальные значения могут указывать на тяжелую степень повреждения миокарда. К тому же повышение их значений может быть прогностически значимым в оценке риска реперфузионного повреждения миокарда.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anselmi A., Abbate A., Girola F. et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;25:304–311. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.003
2. Bunenkov N., Komok V., Belyi S. et al. Prognostic value of troponin I after coronary artery bypass grafting (AMIRI-CABG study). *Vestnik transplantologii i skusstvennykh organov.* 2021;23(1):91–100. doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-91-100 (in Russian)
3. Gaudino M., Angelini G.D., Antoniades C. et.al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(16):e009934. doi: 10.1161/JAHA.118.009934
4. Vanden Hoek T.L., Qin Y., Wojcik K. et al. Reperfusion, not simulated ischemia, initiates intrinsic apoptosis injury in chick cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(1):H141–H150. doi: 10.1152/ajpheart.00132.2002
5. Kalinin R., Suchkov I., Klimentova E. et al. Effect of an antioxidant on vascular wall cell apoptosis markers after reconstructive operations. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. Zhurnal im. akademika A.V. Pokrovskogo.* 2021;27(3):8–15. (in Russian) doi: 10.33529/ANGIO2021301
6. Cai K., Jiang H., Zou Y. et al. Programmed death of cardiomyocytes in cardiovascular disease and new therapeutic approaches. *Pharmacol Res.* 2024;206:107281. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107281
7. Bonora M., Giorgi C., Pinton P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(4):266–285. doi: 10.1038/s41580-021-00433-y
8. Bedouli S., Herold M.J., Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):678–695. doi: 10.1038/s41580-020-0270-8
9. Zakhar'yan E., Shramko YU., Arzumanyan A. et al. Cardiomyocyte apoptosis as a development factor of coronary heart disease. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny.* 2024;17(2):98–103. doi: 10.20969/VSKM.2024.17(2).98-103 (in Russian)
10. Keronen J., Huttunen T., Mennerdorff A. Early Graft Reperfusion and Arrhythmias After Coronary Artery Bypass Grafting. *Cureus.* 2024;16(7):e64285. doi: 10.7759/cureus.64285
11. Buzashvili YU., Koksheneva I., Shakhnazaryan L. et al. Functional state of myocardium in the early postoperative period in different techniques of coronary artery bypass grafting. The role of apoptosis mechanisms. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(5):14–25. doi: 10.17116/kardio2015814-25 (in Russian)



Петрова Е.Б.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Маркеры воспаления и кардиоваскулярные риски у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р по заданию 02.32 «Разработать и внедрить метод прогнозирования развития атеросклероза у пациентов с гипо- и гипертиреозом» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получал.

Этическое заявление и информированное согласие. Цели, задачи и дизайн исследования, список сотрудников, вошедших в состав исполнителей, бланк индивидуальной регистрационной карты участника исследования, форма анкеты пациента, информация для участника исследования и форма информированного согласия рассмотрены на заседаниях независимых этических комитетов Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протокол заседания № 1 от 18.01.2022) и Минского городского клинического эндокринологического центра (протокол № 1 от 31.03.2022). Все участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования, предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

Благодарность. Автор выражает благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; сотрудникам кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета; администрации и сотрудникам 4-й городской клинической больницы имени Н.Е. Савченко, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи, Минского городского клинического эндокринологического центра, Солигорской центральной районной больницы, поликлиники ОАО «Беларуськалий» – за помощь в наборе пациентов.

Подана: 15.08.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Цель. Оценить взаимосвязь гиперлипидемии, лабораторных маркеров воспаления и выраженности атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Дизайн. Поперечное когортное исследование с анализом данных 170 лиц трудоспособного возраста (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца и хронического нарушения мозгового кровообращения.

Материалы и методы. На основании оценки гормонального статуса щитовидной железы (ЩЖ) сформировано 2 группы пациентов: 120 – с лабораторно подтвержденным СГ (уровень тиреотропного гормона $>4,0$ мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ. Группы сопоставимы по возрасту ($53,27 \pm 9,3$ года и $49,21 \pm 9,07$ года соответственно), гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних кардиоваскулярных событий, курению. Выполнены компьютерная томография сердца с контрастированием коронарных артерий, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, определение липидного спектра, биомаркеров воспаления и деградации межклеточного матрикса.



Обработка полученных данных с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p<0,05$).

Результаты. Комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов наблюдалось у 27,5% (n=33) ощащающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% (n=3) лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($F=0,057$; $p<0,001$). Среднегрупповые значения интерлейкина-1, матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММР-9) и индекса ММР-9/TIMP-1 в группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции щитовидной железы были выше и составили: 1,06 (0,14–2,76) пг/мл против 0,34 (0–1,28) пг/мл ($U=973,0$; $p<0,01$), 244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6 (148,76–254,83) нг/мл ($U=548,5$; $p=0,007$) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U=587,5$; $p=0,041$); выше был удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии (91,7% (n=110) против 68,0% (n=34) ($\chi^2=15,26$; $p=0,0001$) и уровнем высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) более 3,0 мг/л: 25% (n=30) против 10% (n=5) ($\chi^2=4,43$; $p<0,05$).

Заключение. Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса щитовидной железы и дислипидемией, масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции щитовидной железы в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержании хронического воспаления и стимуляции процессов раннего сосудистого старения еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, как об оптимальной коррекции гормонального статуса, так и своевременном применении у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией оптимальных атеросклероз-визуализирующих методик, немедикаментозной и медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: гиперлипидемия, атеросклероз, коронарные артерии, прецеребральные (брахиоцефальные) артерии, щитовидная железа, гипотиреоз, цитокины, высокочувствительный С-реактивный протеин (hsCRP), матриксная металлопротеиназа 9-го типа (ММР-9), тканевой ингибитор металлопротеиназы 1-го типа (TIMP-1)

Petrova E.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Markers of Inflammation and Cardiovascular Risks in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. The study was carried out within the framework of research work on assignment 02.32 "To elaborate and implement a method for predicting atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism" of the subprogram "Cardiology and Cardiac Surgery" within the state scientific and technical program "Scientific and technical assurance of the quality and availability of medical services" for 2021–2025. The author did not receive financial support from drug or medical device manufacturing companies.

Ethics statement and informed consent. The study aims, objectives and design, the list of staff included in the study participants, the individual registration card for the study executors, the patient questionnaire form, information for the study participant and the informed consent form were adopted at the meetings of independent ethics committees of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (the protocol of a meeting No. 1 dated 01/18/2022) and Minsk City Endocrinology Center (the protocol of a meeting No. 1 dated 03/31/2022). All study participants were informed about the purposes and methodology of the study and provided written consent for their participation and data publication.

Acknowledgements. The author express their gratitude to the administration and staff of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Department of Cardiology and Internal Diseases of the Belarusian State Medical University, 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk City Endocrinology Dispensary, Salihorsk Central District Hospital, and polyclinic of Belaruskali JSC to assist in material collection.

Submitted: 15.08.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Purpose. To assess the relationship between hyperlipidemia, laboratory markers of inflammation, and the severity of coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism (SH).

Design. A cross-sectional cohort study analyzing data from 170 patients of working age (55 men and 115 women) with different hormonal status of the thyroid gland (thyroid without clinical signs and history of coronary heart disease (CHD) and chronic cerebrovascular accident was carried out.

Materials and methods. Based on the assessment of the hormonal status of the thyroid gland, 2 groups of patients were formed: patients with laboratory-confirmed SH (thyroid-stimulating hormone level >4.0 mIU/l, with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) (n=120), and patients without thyroid dysfunction (n=50). The groups formed were comparable in age, gender composition, presence and severity of hypertension, aggravated family history of early cardiovascular events, and smoking. All patients underwent coronary computed tomography angiography (also called coronary CT angiography or CCTA), ultrasound examination of the carotid arteries, determination of the lipid spectrum, biomarkers of inflammation and degradation of the intercellular matrix. Processing of the obtained data using statistical packages Excel, Statistica (version 10.0, StatSoft, Inc., USA), and differences between the indicators were considered significant at the value of the error-free prediction equal to or higher than 95% ($p<0.05$).

Results. We found combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries in 27.5% (n=33) of apparently healthy patients with SH vs 6.0% (n=3) of subjects with



normal thyroid function ($F=0.057$; $p<0.001$). The mean group values of IL-1, matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9), and the MMP-9/TIMP-1 index in the group of patients with SH were higher when compared to the group without thyroid dysfunction: 1.06 (0.14–2.76) pg/ml vs 0.34 (0–1.28) pg/ml ($U=973.0$; $p<0.01$), 244.43 (164.51–328.83) ng/ml vs 190.6 (148.76–254.83) ng/ml ($U=548.5$; $p=0.007$) and 3.52 (1.8–5.75) ng/ml vs 3.05 (1.87–4.65) ng/ml ($U=587.5$; $p=0.041$); the share of subjects with atherogenic type of hyperlipidemia (91.7% ($n=110$) vs 68.0% ($n=34$) ($\chi^2=15.26$; $p=0.0001$) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level over 3.0 mg/l: 25% ($n=30$) vs 10% ($n=5$) ($\chi^2=4.43$; $p<0.05$) was higher.

Conclusion. The established relationships between the impairment of the functional status of the thyroid gland and dyslipidemia, the extent of coronary and carotid artery atherosclerosis, biomarkers of inflammation and degradation of the intercellular matrix indicate the direct and indirect participation of thyroid dysfunction in the pathogenesis of atherosclerotic remodeling. The indicated contribution of secondary hyperlipidemia to the maintenance of chronic inflammation and stimulation of early vascular aging processes once again reminds us of the advisability of a detailed assessment of the lipid spectrum, optimal correction of both hormonal status and the timely use of optimal atherosclerosis-imaging techniques, non-drug and drug lipid-lowering therapy in comorbid patients with thyroid pathology in order to prevent cardiovascular events.

Keywords: hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary arteries, precerebral (brachiocephalic) arteries, thyroid gland, hypothyroidism, cytokines, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1)

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно пресс-релизу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 7 из 10 ведущих причин инвалидности и смертности в мире – неинфекционные заболевания, а лидирующую позицию удерживают болезни системы кровообращения (БСК) [1]. Каждый второй представитель развитых стран в возрасте старше 40 лет погибает от последствий атеротромбоза. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. от атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения и их осложнений во всем мире будут умирать более 20 млн человек в год [1].

За 2020 год ишемическая болезнь сердца (ИБС) указана причиной смерти у 126 миллионов человек по всему миру, что составило около 16% от всех смертей [2]. Все чаще диагностируется острое и хроническое ухудшение перфузии коронарного бассейна у молодых пациентов, нередко – в отсутствие дискомфорта или боли. Отсутствие клиники нередко ведет к позднему обращению за медицинской помощью [3].

Заболеваемость ОНМК ежегодно в мире составляет до 17,0 млн человек, смертность – около 6 млн в год. Среди всех инсультов около 80% – ишемического характера, причем 95% ассоциированы с осложнениями эмболического характера из бляшек, локализующихся в экстракраниальных отделах артериальной системы. Доля ишемических инсультов молодого возраста (18–45 лет) среди всех возрастных категорий составляет 14–18%, а частота колеблется от 7 до 100 случаев на 100 000 населения в год в зависимости от экономического уровня развития страны, причем

начиная с 80-х годов прошлого столетия она неуклонно растет [1, 4]. Лишь около 15% пациентов, перенесших ОНМК, имеют в анамнезе четкие указания на наличие предшествовавшей неврологической симптоматики [5].

Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант. На сегодняшний день существует и разрабатывается множество гипотез развития дислипидемии и патогенеза атеросклероз-ассоциированных осложнений. Важную роль в формировании и масштабах атеросклеротического повреждения играет воспаление и иммунный ответ [6]. Значимым для клиницистов, помимо локализации и масштабов атеросклеротического поражения, являются характеристики стабильности и нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Дискутабельным остается вопрос о роли в становлении дислипидемии и патогенезе атеротромбоза коморбидных состояний, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Согласно данным ВОЗ, в перечне эндокринных заболеваний патология ЩЖ железы занимает «почетное» второе место после нарушения углеводного обмена. Значительную роль в «портрете» тиреоидной патологии играют экзогенные (йодный дефицит и низкая обеспеченность микронутриентами, последствия воздействия ионизирующей радиации и т. д.) и генетические факторы [7].

Гипотиреоз – это заболевание, сопровождающееся снижением функции щитовидной железы, диагностируемое при лабораторном повышении тиреотропного гормона (ТТГ) $>4,0$ мМЕ/л и нормальных значениях левотироксина и трийодтиронина (субклинический гипотиреоз) или сниженных значениях периферических гормонов (манифестный гипотиреоз) [8]. Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется ухудшением качества жизни и серьезными кардиометаболическими нарушениями [9–12]. Вместе с тем риск развития ССЗ может повышаться и при его субклинической форме [13–15].

Изучение эпидемиологии, патогенетических аспектов взаимодействия и вклада дисфункции щитовидной железы в становление кардиоваскулярной патологии, поиск новых возможностей снижения ассоциированных кардиоваскулярных рисков находится в фокусе приоритетных направлений здравоохранения во всем мире.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь гиперлипидемии, лабораторных маркеров воспаления и выраженности атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: поперечное, когортное. Проанализированы анамнез, клинические и лабораторно-инструментальные данные 170 пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК). На момент включения в исследование терапии статинами, левотироксином, антитиреоидными или йодсодержащими препаратами данные пациенты не получали.

Критерии невключения/исключения из исследования: анамнез и клинические проявления ХИБС и ХНМК (на основании жалоб пациентов, заполнения опросников



(модифицированного опросника Роуза, монреальской шкалы скрининговой оценки когнитивных функций) и изучения имеющейся медицинской документации), тяжелая стадия артериальной гипертензии и/или невозможность медикаментозно корректировать цифры артериального давления до целевых значений, ожирение 2–3-й степени, сахарный диабет, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, заболевания соединительной ткани, иммунодефицитные состояния, онкология, употребление психоактивных веществ, недееспособность вследствие психического расстройства, отказ от участия в исследовании.

На основании анализа лабораторных показателей уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина и трийодтиронина было сформировано 2 группы, куда вошло 120 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 50 пациентов без дисфункции щитовидной железы. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних кардиоваскулярных событий, курению (табл. 1). Средний возраст составил $53,27 \pm 9,3$ года и $49,21 \pm 9,07$ года соответственно.

Компьютерная томография сердца с контрастированием коронарных артерий проводилась на двухэнергетическом аппарате экспертного класса Siemens SOMATOM Force (Германия), на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца. Гемодинамически значимым считали стеноз коронарных артерий более 50%. Более подробно описание методики и подготовка пациентов к исследованию изложены нами в предшествовавших публикациях [16].

С целью верификации атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий выполнено ультразвуковое исследование на аппарате экспертного класса Philips EPIQ 7 с применением линейного датчика L12-3 с частотой 3–12 МГц, в режиме 2D (B), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. АСБ считали структуру, выступающую в просвет анализируемой артерии прецеребрального бассейна на 0,5 мм и более (или 50% и более), по сравнению с величиной толщины интимы – медии прилегающих участков стенки сосуда, или структуру,

Таблица 1
Характеристики групп пациентов с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом, повышающими сердечно-сосудистые риски*

Table 1
Characteristics of groups of patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism that increase cardiovascular risks*

Признак	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)
Возраст, лет	$53,27 \pm 9,3$	$49,21 \pm 9,07$
Мужчины, % (n)	33,3 (40)	30,0 (15)
Женщины, % (n)	66,7 (80)	70,0 (35)
Артериальная гипертензия:		
1-й степени, % (n)	55,0 (66)	46,0 (23)
2-й степени, % (n)	31,7 (38)	28,0 (14)
	23,3 (28)	18,0 (9)
Курение, % (n)	10,8 (13)	10,0 (5)
Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м ²)	30,8 (37)	22,0 (11)
Наследственный анамнез ранней ИБС, % (n)	85,0 (102)	82,0 (41)

Примечания: * по основным характеристикам статистически значимых различий с группой без дисфункции щитовидной железы не выявлено; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела.

выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция – медиа до границы раздела интима – просвета сосуда. Выраженность стеноза прецеребральных артерий определяли согласно критериям ECST как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах [17]. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимали характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная структура бляшки, гетерогенная структура бляшки и признаки неровной поверхности АСБ.

Фенотип гиперлипопротеинемии определялся согласно действующей классификации ВОЗ (1972), предложенной D. Fredrickson [2] с учетом характеристик липидограммы. Биохимические показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопroteинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопroteинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерин липопroteинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопroteины низкой и высокой плотности (АпоB и АпоA1)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США).

Концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRБ) определяли с помощью иммунотурбодиметрического теста, суть которого заключалась в получении концентрации вышеуказанного пептида методом кинетики фиксированного времени с помощью колориметрического определения взаимодействия антигена и антитела между антителами к человеческому СРБ, фиксированными на полистироловых частицах и СРБ, наличествующими в пробе. Исследование также проводилось с использованием анализатора Architect c4000 (Abbott, США).

Содержание в плазме интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) определяли методом трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моно- и поликлональных антител наборами «Интерлейкин-1-ИФА-БЕСТ» и «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, РФ).

Состояние межклеточного матрикса во многом обеспечивается оптимальным балансом матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММР-9) и активностью ее ингибиторов. Количественный анализ ММР-9 проводили с использованием ИФА-наборов Thermo Fisher согласно инструкции производителя. Для количественного определения человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в образах сыворотки использовали метод иммуноферментного анализа. В работе использован набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit (Human, Германия).

Результаты всех ИФА-исследований оценивались с помощью оборудования Sunrise (Tecan, Австрия).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Для статистического описания выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m); выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, – медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75-й процентили). Сопоставление межгрупповых данных по количественному признаку проводилось при помощи критерия Стьюдента (t) или U-критерия Манна – Уитни соответственно. С целью сравнения групп по качественным признакам использовали анализ частоты



встречаемости признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точному критерию Фишера (F). Для определения взаимосвязи двух признаков применен корреляционный анализ с использованием метода Спирмена. Оценивались значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r<0,3$ – слабая, 0,3–0,69 – умеренная, 0,7 и более – сильная связь. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или более 95% ($p<0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей липидограммы (табл. 2) продемонстрировал в группе пациентов с СГ статистически значимо выше показатели: общего холестерина ($5,7\pm0,12$ ммоль/л против $5,09\pm0,10$ ммоль/л; $p=0,014$), триглицеридов ($1,39\pm0,07$ ммоль/л против $1,03\pm0,10$ ммоль/л; $p=0,014$), ХС-ЛПНП ($3,98\pm0,02$ ммоль/л против $3,05\pm0,13$ ммоль/л; $p=0,005$), апоB ($1,18\pm0,04$ ммоль/л против $0,99\pm0,02$ ммоль/л; $p=0,027$), индекса апоB/апоА1 ($0,77\pm0,03$ ммоль/л против $0,61\pm0,02$ ммоль/л; $p=0,031$). Среднегрупповые значения антиатерогенных ХС-ЛПВП в группе пациентов с СГ составили $1,03\pm0,11$ ммоль/л против $1,48\pm0,06$ ммоль/л в группе пациентов без дисфункции щитовидной железы ($p=0,032$).

Согласно рекомендованной ВОЗ классификации гиперлипидемий, у бессимптомных пациентов с СГ удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии был значимо выше в сравнении с группой без дисфункции щитовидной железы: 91,7% ($n=110$) против 68,0% ($n=34$) ($\chi^2=15,26$; $p=0,0001$). Из них IIa тип гиперлипидемии диагностирован у 66,7% ($n=80$) против 50,0% ($n=25$) ($\chi^2=4,15$; $p=0,042$), IIb тип гиперлипидемии – у 25,0% ($n=30$) пациентов с гипофункцией щитовидной железы и 18,0% ($n=9$) пациентов без патологии щитовидной железы соответственно.

Среднегрупповые показатели гемостазиограммы у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы представлены в табл. 3. Статистически значимого межгруппового различия по параметрам активированного частичного тромбопластинового

Таблица 2
Характеристики липидограммы включенных в исследование пациентов с субклиническим гипотиреозом

Table 2

Lipidogram (lipid profile) of patients with subclinical hypothyroidism

	Субклинический гипотиреоз ($n=120$)	Эутиреоз ($n=50$)	p
ОХ	$5,70\pm0,12$	$5,09\pm0,10$	0,014
ТГ	$1,39\pm0,07$	$1,03\pm0,10$	0,014
ХС-ЛПВП	$1,03\pm0,11$	$1,48\pm0,06$	0,032
ХС-ЛПНП	$3,98\pm0,02$	$3,05\pm0,13$	0,005
Индекс атерогенности	$3,33\pm0,11$	$2,68\pm0,16$	0,010
апоА1	$1,65\pm0,03$	$1,66\pm0,05$	0,864
апоВ	$1,18\pm0,04$	$0,99\pm0,02$	0,027
апоВ/апоА1	$0,77\pm0,03$	$0,61\pm0,02$	0,031

Примечания: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, апоB и апоA1 – аполипопротеины низкой и высокой плотности.

Таблица 3
Показатели гемостазиограммы у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы
Table 3
Hemostasiogram indicators in patients with different hormonal status of the thyroid gland

Параметр	Референтный интервал	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	U	p
АЧТВ, с.	24,3–35,0	29,6 (27,5–33,7)	30,1 (28,6–32,0)	1760,5	0,918
ТВ, с.	14,0–21,0	15,5 (11,8–21,6)	19,1 (13,5–21,0)	1597,0	0,414
МНО	0,85–1,15	1,0 (0,94–1,05)	1,02 (0,98–1,05)	1617,0	0,429
Фибриноген (по Клаусу), г/л	2,0–3,93	2,9 (2,4–3,3)	2,5 (2,3–2,9)	1284,5	0,020
Д-димер, нг/мл	32,0–350,0	228,3 (136,0–441,1)	200,6 (155,8–312,9)	1586,0	0,591

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), международного нормализованного отношения (МНО), уровня Д-димера не было.

В группе пациентов с СГ среднегрупповая концентрация фибриногена получена выше, чем в группе пациентов без дисфункции щитовидной железы: 2,9 (2,4–3,3) г/л против 2,5 (2,3–2,9) г/л, при U=1284,5 и p<0,05.

Среднегрупповое значение hsCRP в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом составило 1,49 (0,78–3,11) мг/л против 0,94 (0,48–1,32) мг/л (U=1457,0; p=0,048) в группе пациентов без дисфункции ЩЖ.

Низкому кардиоваскулярному риску соответствует интервал hsCRP 0–1 мг/л. Концентрация в пределах 1–3 мг/л свидетельствует о среднем, а превышение уровня более 3 мг/л – о высоком риске сердечно-сосудистых событий [18]. Распределение пациентов в зависимости от величины hsCRP в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом представлено в табл. 4.

В группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ выше был удельный вес лиц с концентрацией hsCRP более 3,0 мг/л: 25% (n=30) против 10% (n=5) ($\chi^2=4,43$; p<0,05) (рис. 1).

Таблица 4
Распределение пациентов с различным тиреоидным статусом в зависимости от величины высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), % (n)
Table 4
Distribution of patients with different thyroid status depending on the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), % (n)

Концентрация hsCRP, мг/л	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	χ^2	p
Менее 1,0	37,5 (45)	72,0 (36)	16,84	0,0000
1,0–3,0	37,5 (45)	18,0 (9)	6,19	0,0128
Более 3,0 (менее 5)	25 (30)	10 (5)	4,86	0,0275

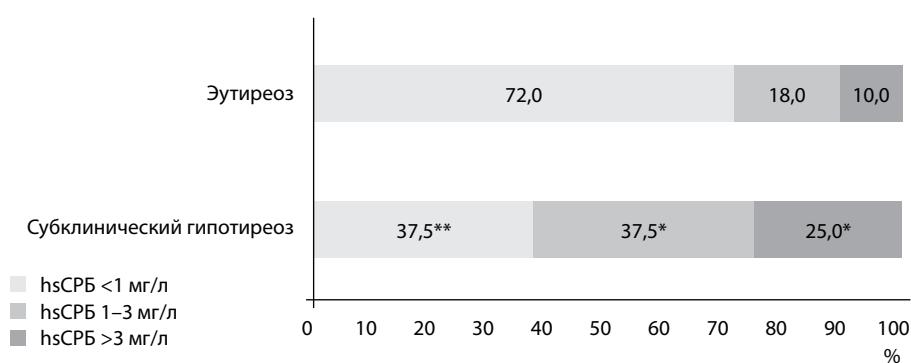


Рис. 1. Удельный вес лиц с концентрацией hsCRP более 3,0 мг/л в группах пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

Примечания: hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок; * достоверность различия показателей при сравнении с группой без нарушения функции щитовидной железы при $p<0,05$; ** при $p<0,001$.

Fig. 1. Share of subjects with hsCRP concentrations greater than 3.0 mg/L in patients with different thyroid hormonal status

Статистически значимого различия по концентрации ФНО-альфа у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ получено не было: 1,13 (0,59–2,25) пг/мл и 1,37 (0,93–2,04) пг/мл ($U=1153,5$; $p=0,142$).

Среднегрупповые значения ИЛ-1 в группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ были выше и составили: 1,06 (0,14–2,76) пг/мл против 0,34 (0–1,28) пг/мл ($U=973,0$; $p<0,01$) (рис. 2).

Среднегрупповые концентрации MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с различным тиреоидным статусом представлены в табл. 5. В группе пациентов с СГ показатель MMP-9 и индекс MMP-9/TIMP-1 составили 244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6

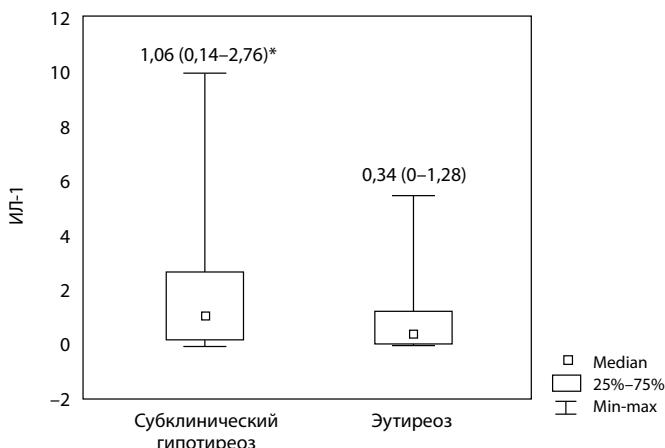


Рис. 2. Среднегрупповое значение уровня интерлейкина (ИЛ)-1 в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом ($p<0,01$)

Fig. 2. Interleukin (IL)-1 levels in patients with subclinical hypothyroidism ($p<0.01$)

Таблица 5

Концентрация матриксной металлопротеиназы (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP1) у пациентов с различным тиреоидным статусом

Table 5

Matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1) levels in patients with different thyroid status

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	U	p
MMP-9, нг/мл	244,43 (164,51–328,83)	190,6 (148,76–254,83)	548,5	0,007
MMP-9/TIMP-1	3,52 (1,8–5,75)	3,05 (1,87–4,65)	587,5	0,041

(148,76–254,83) нг/мл ($U=548,5$; $p=0,007$) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U=587,5$; $p=0,041$) в группе пациентов с нормальной функцией щитовидной железы.

По данным КТ-КАГ у пациентов с СГ наличие признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна зафиксировано у 49,4% (n=41) против 19,3% (n=6) в группе пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы ($\chi^2=8,41$; $p<0,01$). Атеросклероз коронарных артерий с АСБ <50% верифицирован у 44,6% (n=37) обследованных с СГ против 18,5% (n=5) без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=7,9$; $p<0,01$). Атеросклеротическое поражение с АСБ >50% зафиксировано у 4,8% (n=4) бессимптомных пациентов с гипофункцией щитовидной железы. Многосудистое атеросклеротическое поражение (2 и более) коронарных артерий выявлено у 36,1% (n=30) лиц с СГ против 3,2% (n=1) у лиц с нормальным тиреоидным статусом ($F=0,108$; $p<0,001$).

Наличие признаков атеросклеротического поражения прецеребральных артерий верифицировано у 69,2% (n=83) обследованных с СГ против 32,0% (n=16) лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($\chi^2=20,05$; $p<0,001$). В группе пациентов с СГ выше был удельный вес лиц с многосудистым атеросклеротическим поражением – 48,3% (n=58) против 12,0% (n=6) ($\chi^2=19,85$; $p<0,001$), одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ – 42,5% (n=51) против 16,0% (n=8) ($\chi^2=10,94$; $p<0,01$).

Комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов по данным использованных визуализирующих методик наблюдалось у 27,5% (n=33) ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% (n=3) лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($F=0,057$; $p<0,001$) (рис. 3).

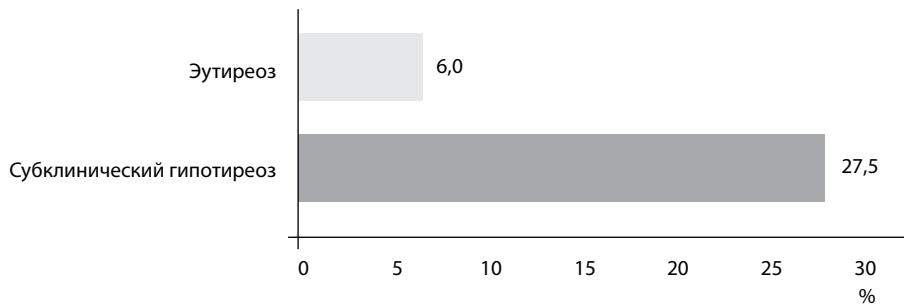


Рис. 3. Доля лиц с комбинированным поражением коронарного и прецеребрального бассейнов при $p<0,001$

Fig. 3. Share of subjects with combined lesions of the coronary and carotid arteries at $p<0.001$

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), наличием признаков атеросклеротического ($r=0,34$; $p<0,05$) и многососудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,38$; $p<0,05$) по данным КТ-КАГ, наличием признаков атеросклеротического ($r=0,49$; $p<0,05$) и многососудистого поражения прецеребрального бассейна ($r=0,43$; $p<0,05$) по данным УЗИ БЦА.

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между наличием у пациентов лабораторно подтвержденного СГ и фактических значений ТТГ с характеристиками цитокинового профиля пациентов: ИЛ-1 – $r=0,40$; $p<0,05$ и $r=0,30$; $p<0,05$, MMP-9 – $r=0,30$; $p<0,05$ и $r=0,30$; $p<0,05$. Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между уровнями hsCRP и MMP-9 ($r=0,39$; $p<0,05$), фибриногеном ($r=0,47$; $p<0,05$). Установлена обратная средней силы корреляционная связь между уровнем ХС-ЛПВП и ФНО-альфа ($r=-0,31$; $p<0,05$), hsCRP ($r=-0,30$; $p<0,05$), лабораторно подтвержденным СГ ($r=-0,38$; $p<0,05$) и фактическим уровнем ТТГ ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Анализ взаимосвязи между масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов и маркерами воспаления, балансом концентрации матриксной металлопротеиназы и уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 представлен в табл. 6.

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между уровнем фибриногена и наличием у считающих себя здоровыми пациентов с различным гормональным профилем ЩЖ атеросклероза БЦА ($r=0,34$; $p<0,05$), в том числе с признаками нестабильности АСБ ($r=0,30$; $p<0,05$), атеросклероза коронарных артерий ($r=0,30$; $p<0,05$) и многососудистого поражения по данным КТ-КАГ ($r=0,32$; $p<0,05$). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между индексом концентрации матриксной металлопротеиназы 9-го типа к уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и наличием КТ-признаков атеросклероза ($r=0,38$; $p<0,05$), многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий ($r=0,30$;

Таблица 6

Взаимосвязь между масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов и маркерами воспаления, балансом концентрации матриксной металлопротеиназы и уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (значение коэффициента корреляции Спирмена, r ; при $p<0,05$)

Table 6

Relationship between the extent of atherosclerosis of the coronary and carotid arteries and inflammatory markers, the balance of matrix metalloproteinase concentrations and the level of tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (the value of the Spearman correlation coefficient, r ; at $p<0,05$)

Показатель	ИЛ-1	ФНО- α	MMP9/TIMP1	hsCRP	Фибриноген
УЗИ признаки атеросклероза БЦА	0,22	0,06	0,10	0,17	0,34
АСБ 2 и более БЦА	0,30	0,11	0,04	0,22	0,23
Нестабильные АСБ в БЦА	0,30	0,04	0,12	0,33	0,30
КТ-признаки атеросклероза коронарных артерий	0,18	0,16	0,38	0,16	0,30
АСБ 2 и более коронарных артерий	0,19	0,21	0,30	0,31	0,32

Примечания: ИЛ – интерлейкин, пг/мл; ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа, пг/мл; MMP-9 – концентрация матриксной металлопротеиназы, нг/мл; TIMP 1 – уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, нг/мл; hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л; АСБ – атеросклеротическая бляшка; БЦА – брахиоцефальные артерии; УЗИ – ультразвуковое исследование.

p<0,05). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между УЗИ-признаками нестабильности АСБ и ИЛ-1 ($r=0,30$; p<0,05), уровнем фибриногена ($r=0,30$; p<0,05), hsCRP ($r=0,33$; p<0,05). Полученные данные еще раз подчеркивают роль воспаления в становлении и агрессивном течении атерогенеза.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Атеросклероз-ассоциированным БСК принадлежит лидирующая роль в определении продолжительности и качества жизни пациентов терапевтического профиля, формировании ХСН и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Изучению этиопатогенетических аспектов «раннего сосудистого старения», вклада эндокринной патологии в механизмы атерогенеза, особенности течения и развитие клинических исходов у пациентов с коморбидной патологией посвящено большое количество отечественных и зарубежных публикаций. Результаты многих исследований подтвердили прямое и опосредованное влияние манифестного гипотиреоза на течение атеросклероза и развитие кардиоваскулярных осложнений [12, 19, 20]. Но вклад субклинического гипотиреоза в нарушение баланса липидного спектра и атерогенез до конца не изучен. Нет единого представления и четкого диагностического регламента в отношении стратификации и первичной профилактики кардиоваскулярных рисков у пациентов с субклиническим атеросклерозом с коморбидной патологией.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу формирования у считающих себя «абсолютно здоровыми» пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ вторичной атерогенной гиперлипидемии (91,7% против 68,0%, p<0,001) в сочетании с недостаточностью ХС-ЛПВП ($1,03\pm0,11$ ммоль/л против $1,48\pm0,06$ ммоль/л, p<0,05); подтверждают более агрессивное течение процессов «раннего сосудистого старения» в сравнении с лицами без дисфункции щитовидной железы: комбинированное атероскллеротическое поражение коронарных и прецеребральных артерий верифицировано у 27,5% против 6,0% соответственно.

В настоящее время одной из основополагающих теорий агрессивного течения атерогенеза рассматривается хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атероскллеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, важное место занимают такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли а (ФНО- α), тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети.

Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса щитовидной железы и дислипидемией, масштабами атероскллеротического поражения, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью MMP-9, воспалительным ответом, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции щитовидной железы в патогенезе атероскллеротического ремоделирования.



Выявление всех звеньев сердечно-сосудистого континуума на доклинической стадии находится в фокусе приоритетных направлений отечественного и зарубежного здравоохранения. Поставленная задача требует самого пристального внимания со стороны терапевтической службы к вопросам диспансеризации трудоспособного населения: введения обязательного лабораторного скрининга на предмет дисфункции ЩЖ при проведении профилактических осмотров, а у бессимптомных лиц с впервые верифицированной патологией ЩЖ – соблюдения алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [21].

Полученные результаты еще раз подчеркивают нежелательные перспективы «выжидающей» стратегии в отношении бессимптомных коморбидных пациентов с низким, согласно оценочным шкалам, риском сердечно-сосудистых катастроф. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержании хронического воспаления и стимуляции процессов деградации межклеточного матрикса еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, а не изолированного учета уровня общего холестерина, своевременного применения у коморбидных пациентов с эндокринной патологией гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

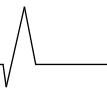
■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У считающих себя здоровыми пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ выше удельный вес лиц с комбинированным многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, а атеросклероз протекает на фоне атерогенного IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП. Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами атеросклеротического поражения, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью MMP-9, цитокиновым «портретом» пациента, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержание хронического воспаления и стимуляции процессов деградации межклеточного матрикса еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, своевременного применения у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией оптимальных атеросклероз-визуализирующих методик, немедикаментозной стратегии, при необходимости – агрессивного назначения медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization: European Health Information Gateway. Available at: <https://gateway.euro.who.int/en/> (in Russian)
2. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. 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
3. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(3):306–316. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316 (in Russian)
4. Kuzmenko N., Galagudza M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2022;17(2):226–235. doi: 10.1177/17474930211006296

5. Kopylov F., Bykova A., Shchekochikhin D., et al. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: current approaches to diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(4):95–100. doi: 10.17116/terarkh201789495-100 (in Russian)
6. Sergienko I., Ansheles A., Kukharchuk V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity.* Moscow, 2020:295. (in Russian)
7. Mokhort T., Kolomiets N., Petrenko S. et al. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(3):170–179. doi: 10.14341/probl8686.5
8. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(149):163. doi: 10.1159/000438750
9. Su X., Peng H., Chen X. et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta.* 2022;527:61–70. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.006
10. Zamwar U.M., Muneshwar K.N. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus.* 2023;30(15):e46241. doi: 10.7759/cureus.46241
11. Su X., Chen X., Peng H. et al. New insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021;15. doi: 10.17305/bjbms.2021.6606
12. Saric M.S., Jurasic M.-J., Budincevic H. et al. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med.* 2022;60(1):24–33. doi: 10.2478/rjim-2021-0028
13. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(6):814–829. doi: 10.34883/Pl.2022.14.6.010 (in Russian)
14. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M. et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6):530–545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X
15. Evron J.M., Papaleontiou M. Decision Making in Subclinical Thyroid Disease. *Med Clin North Am.* 2021;105(6):1033–1045. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.014
16. Petrova E., Shishko O., Antyukh K. et al. Cardiovascular risks and unresolved issues of hypolipidemic strategy in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Prescription.* 2023;26(5):541–550. doi: 10.34883/Pl.2023.26.5.003 (in Russian)
17. Toublou P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. doi: 10.1159/000343145
18. Shcherbak S., Lisovets D., Sarana A., et al. Biomarkers of cardiovascular disease. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2019;1(2):60–76. (in Russian)
19. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174
20. Mustafina S., Rymar O., Simonova G. et al. Functional state of the thyroid gland and blood lipid profile. *Atheroscler.* 2010;6(2):15–19. (in Russian)
21. Petrova E., Shishko O., Grigorenko E. et al. Noninvasive diagnostics of preclinical stages of coronary and precerebral atherosclerosis in patients with newly diagnosed hypo- and hyperthyroidism. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2024;8(2):2287–2299. doi: 10.51922/2616-633X.2024.8.2.2287 (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.003>



Попель Г.А.¹, Моисеенко И.А.¹✉, Попель К.Г.², Островский Ю.П.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

CaRiVaGI-2: система оценки риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Попель Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, создание программы, редактирование статьи; Моисеенко И.А. – сбор и обработка материала, написание текста, создание программы; Попель К.Г. – сбор и обработка материала; Островский Ю.П. – редактирование статьи.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 10.07.2025

Принята: 15.10.2025

Контакты: i.mois_19@mail.ru

Резюме

Цель. Разработать систему оценки риска развития инфекционных осложнений при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств на аорто-бедренном сегменте.

Материалы и методы. В исследование включено 300 пациентов после реконструктивных операций на аорто-бедренном сегменте, у 177 из которых были диагностированы инфекционные осложнения. Для разработки модели оценки риска использована бинарная логистическая регрессия с функцией пошагового включения и исключения на основании значения информационного критерия Akaike. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициента, отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом. Оценку мультиколлинеарности проводили с помощью коэффициента инфляции дисперсии. Для оценки прогностической способности модели выполняли ROC-анализ.

Результаты. Пороговое значение для стратификации пациентов по группам риска развития инфекционных осложнений составило 55,0%. Точность модели при этом равна 93,17%, чувствительность – 93,22%, специфичность – 93,07%. Площадь под ROC-кривой составила 0,981.

Заключение. В ходе исследования разработана оригинальная модель оценки риска развития инфекционных осложнений у пациентов, которым предстоит выполнение реконструктивных оперативных вмешательств на аорто-бедренном сегменте.

Ключевые слова: аорта, инфицирование сосудистого протеза, биологический сосудистый протез, язык программирования Python, оценка риска

Popel H.¹, Maiseyenka I.¹✉, Popel K.², Ostrovsky Yu.¹

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

CalRiVaGI-2: A Risk Assessment System for Infectious Complications in Reconstructive Aortic Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Popel H. – study concept and design, materials processing, program creating, editing; Maiseyenka I. – materials processing, text writing, program creating; Popel K. – material processing; Ostrovsky Yu. – editing.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 10.07.2025

Accepted: 15.10.2025

Contacts: i.mois_19@mail.ru

Abstract

Purpose. To elaborate a system for assessing the risk of infectious complications after reconstructive surgery of the aorto-femoral segment.

Materials and methods. The study included 300 patients after reconstructive surgery on the aorto-femoral segment, 177 of whom were diagnosed with infectious complications. Binary logistic regression with a stepwise inclusion/exclusion function based on the Akaike Information Criterion values was used to construct a predictive model. The results of the regression analysis are presented as beta coefficients and odds ratios with 95 % confidence interval (95% CI). Multicollinearity was estimated using variance inflation factor. ROC analysis was performed to measure the predictive ability of the model.

Results. The cut-off value for stratification of patients by risk group for infectious complications was 55.0%. The accuracy of the model was 93.17%, sensitivity 93.22%, and specificity 93.07%; the area under the ROC curve was 0.981.

Conclusion. A unique model was created to assess the risk of infection in patients after reconstructive surgery of the aorto-femoral segment.

Keywords: aorta, vascular graft infection, biological vascular graft, Python, risk assessment

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из глобальных проблем в современной хирургии по-прежнему остается развитие инфекционных осложнений. Во всех областях хирургии эти осложнения являются причиной неудач оперативного лечения и летального исхода [1–3]. Инфицирование сосудистых протезов и эндопротезов является одной из наиболее значимых причин высокой летальности пациентов, которым выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на магистральных сосудах, и влечет за собой значительные финансовые расходы в системе здравоохранения [4]. Частота развития инфекционных осложнений после реконструктивных оперативных вмешательств на терминальном отделе аорты и магистральных артериях нижних конечностей с применением синтетических сосудистых протезов составляет от 1 до 6% [5, 6].

Установить причинно-следственную связь инфицирования сосудистого протеза не всегда представляется возможным, так как в большинстве случаев она имеет



многофакторный характер. По имеющимся литературным данным, контаминация сосудистого протеза микроорганизмами может происходить как экзогенным, так и эндогенным путем [7]. Периоперационные риски развития инфекционных осложнений за последние годы заметно снизились благодаря совершенствованию техники хирургических вмешательств и широкому внедрению эндоваскулярных методов лечения. Однако, несмотря на значительные усилия, которые предпринимаются в данном направлении, все же существует определенный риск развития периоперационных инфекционных осложнений, который может быть связан с сопутствующими заболеваниями пациента и другими факторами [8, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать систему оценки риска развития инфекционных осложнений при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств на аорто-бедренном сегменте.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 300 пациентов, которым были выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на аорто-бедренном сегменте. В основную группу вошли 177 пациентов с инфекционными осложнениями, в группу контроля – 123 пациента без признаков инфекционных осложнений после проведенных первичных реконструкций. Для выявления потенциальных предикторов развития инфекционных осложнений использовали бинарную логистическую регрессию с функцией пошагового включения и исключения на основании значения информационного критерия Akaike (AIC) [10, 11]. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициента, отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Для включения в модель были отобраны следующие факторы: мужской пол, возраст пациента, концентрация гемоглобина, общее количество лейкоцитов в периферической крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрация С-реактивного белка в плазме крови, взятой перед операцией, хронические инфекции мочевыводящих путей, язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе, воспалительные изменения кожных покровов в зоне планируемого доступа, периоперационная гипергликемия более 8 ммоль/л, экстренная операция, предшествующая ампутация нижней конечности, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей III/IV степени, артериальная гипертензия и паховый доступ. Оценку мультиколлинеарности проводили с помощью коэффициента инфляции дисперсии (VIF – variance inflation factor).

Для оценки прогностической способности модели выполнили ROC-анализ, в результате которого с учетом индекса Youden было установлено оптимальное пороговое значение вероятности возникновения инфекционных осложнений для разделения пациентов в группы умеренного и высокого риска; α -уровень статистической значимости равен 5%. Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования R (версия 4.2.1 для ОС Windows). Программное обеспечение разработано с использованием языка программирования Python (версия 3.12.7 для ОС Windows).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты регрессионного анализа и проверки мультиколлинеарности представлены в таблице.

Мультиколлинеарность в регрессионной модели не зарегистрирована. AIC=127,9; $R^2_{\text{McFadden}} = 0,742$; $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,851$; $\chi^2 = 270,4$; $p < 0,001$. Максимальное значение индекса Youden, равное 0,863, соответствует значению cut-off 55,0%. Точность модели при этом составила 93,17%, чувствительность – 93,22%, специфичность – 93,07%. Площадь под ROC-кривой – 0,981.

Интерфейс программы при запуске представлен на рис. 1.

Уравнение логистической регрессии, по которому выполняется расчет вероятности инфекционных осложнений: $z = -5,06296 + 1,01979 * \text{мужской пол} - 0,51426 * \text{артериальная гипертензия} + 0,49731 * \text{хроническая артериальная недостаточность III/IV степени} + 0,72478 * \text{язвы ЖКТ в анамнезе} + 1,53223 * \text{периоперационная гипергликемия более 8 ммоль/л} + 1,27777 * \text{хронические инфекции мочевыводящих путей} + 0,98561 * \text{воспалительные изменения кожных покровов в зоне планируемого доступа} - 0,25562 * \text{предшествующая ампутация нижней конечности} + 2,45037 * \text{экстренная операция} + 1,36966 * \text{паховый доступ} + 0,00729 * \text{возраст (лет)} - 0,00378 * \text{концентрация гемоглобина (г/л)} - 0,17242 * \text{количество лейкоцитов в периферической крови} + 0,05996 * \text{активность АЛТ (Ед/л)} - 0,01428 * \text{скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²)} + 0,13738 * \text{концентрация С-реактивного белка (мг/л)}$. При наличии качественного признака коэффициент в уравнении умножается на 1, при отсутствии – на 0.

Результаты бинарной логистической регрессии

Results of binomial logistic regression

Предиктор	VIF	β	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст	1,765	0,00729	1,01 (0,92–1,10)	0,869
Мужской пол	1,490	1,01979	2,77 (0,35–21,94)	0,334
Концентрация гемоглобина, г/л	1,321	-0,00378	0,99 (0,97–1,02)	0,774
Количество лейкоцитов в периферической крови, $\times 10^9$ клеток/л	1,354	-0,17242	0,84 (0,70–1,01)	0,066
Активность АЛТ, Ед/л	1,668	0,05996	1,06 (1,01–1,11)	0,009
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	1,863	-0,01428	0,99 (0,95–1,02)	0,417
Концентрация С-реактивного белка в плазме крови перед операцией, мг/л	1,680	0,13738	1,15 (1,09–1,21)	<0,001
Хронические инфекции мочевыводящих путей	1,254	1,27777	3,59 (0,67–18,56)	0,127
Язвы ЖКТ в анамнезе	1,124	0,72478	2,06 (0,43–9,85)	0,363
Воспалительные изменения кожных покровов в зоне доступа	1,268	0,98561	2,68 (0,72–9,95)	0,141
Периоперационная гипергликемия ≥ 8 ммоль/л	1,235	1,53223	4,63 (1,31–16,38)	0,017
Экстренная операция	1,422	2,45037	11,59 (2,68–50,11)	0,001
Предшествующая ампутация нижней конечности	1,378	-0,25562	0,77 (0,05–12,29)	0,856
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей III/IV степени	1,279	0,49731	1,64 (0,51–5,38)	0,408
Артериальная гипертензия	1,259	-0,51426	0,60 (0,16–2,22)	0,442
Паховый доступ	1,509	1,36966	3,93 (0,85–18,29)	0,081

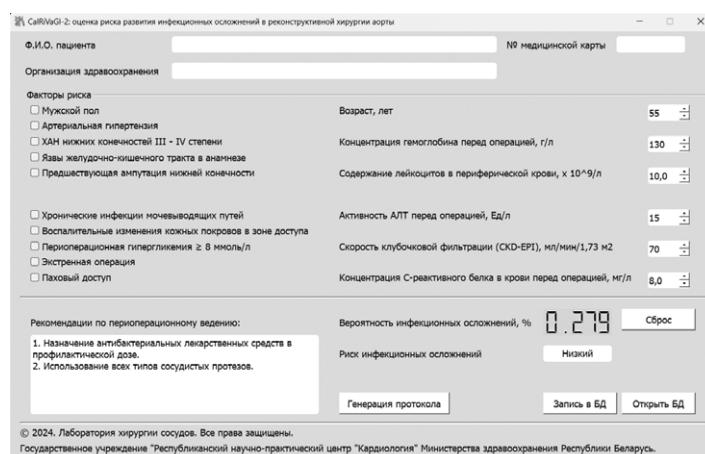


Рис. 1. Вид окна программы после запуска
Fig. 1. Program window after startup

Для расчета вероятности возникновения инфекционных осложнений применяли следующую формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%,$$

где P – вероятность инфекционных осложнений (%), z – значение, рассчитанное по уравнению регрессии; e – основание натурального логарифма.

При вероятности инфекционных осложнений менее 55% рекомендовано назначение антибактериальных лекарственных средств в профилактической дозе. В качестве пластического материала можно использовать все имеющиеся в наличии и зарегистрированные в установленном порядке типы сосудистых протезов (рис. 2).

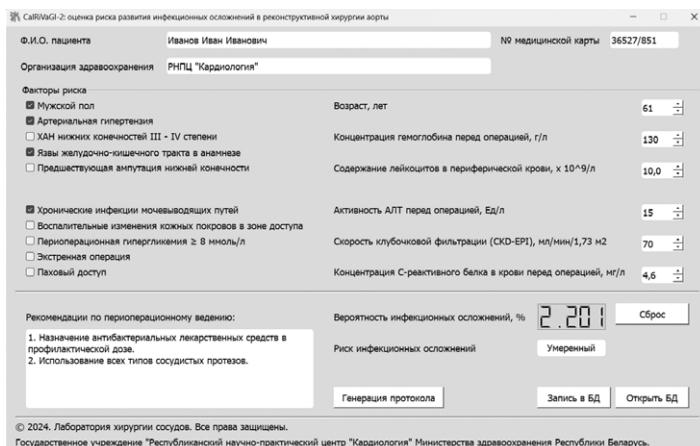


Рис. 2. Умеренный риск инфекционных осложнений
Fig. 2. Moderate risk of infectious complications

CalRiVaGI-2: система оценки риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорты

The screenshot shows the CalRiVaGI-2 software interface. At the top, it displays the patient's name (Иванов Иван Иванович) and medical card number (36527/851). Below this, there are sections for risk factors (的因素 risk), including gender (Мужской пол), arterial hypertension (Артериальная гипертензия), and history of peripheral artery disease (ХАН нижних конечностей III - IV степени). There are also fields for age (Возраст, лет), hemoglobin concentration before surgery (Концентрация гемоглобина перед операцией, г/л), leukocyte count in peripheral blood (Содержание лейкоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$), and C-reactive protein level (Концентрация С-реактивного белка в крови перед операцией, мг/л). The software provides recommendations for perioperative management (Рекомендации по периоперационному ведению) and calculates the probability of infectious complications (Вероятность инфекционных осложнений, %) and the risk level (Риск инфекционных осложнений).

Рис. 3. Высокий риск инфекционных осложнений
Fig. 3. High risk of infectious complications

При вероятности инфекционных осложнений 55% и более рекомендовано назначение дифференцированной антибактериальной терапии. При выборе пластического материала для реконструкции предпочтение следует отдать биологическому сосудистому протезу (рис. 3).

The image contains two side-by-side screenshots of the vascular surgery risk assessment protocol. Both screenshots show the same header information: Laboratory of Vascular Surgery Research (VASCULAR SURGERY RESEARCH LABORATORY), address (220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110 б), website (vascularresearch.by), and email (laboratory@vascularresearch.by). The left screenshot shows the initial input form where all fields are empty or show placeholder text. The right screenshot shows the completed form with calculated values: Age (61), Hemoglobin (130), Leukocytes (10.0), CRP (70), Male gender (Да), Arterial hypertension (Да), History of peripheral artery disease (ХАН III-IV degree) (Нет), History of amputation (Нет), Chronic infections (Да), Vascular changes (Нет), Perioperative hyperglycemia (≥ 8 mmol/l) (Нет), Elective surgery (Нет), and Skin graft (Нет). The calculated probability is 2.20%. The right screenshot also shows the final output table with the same data and a calculated probability of 55.46%.

Рис. 4. Протоколы оценки риска развития инфекционных осложнений
Fig. 4. Protocols for assessing the risk of infectious complications

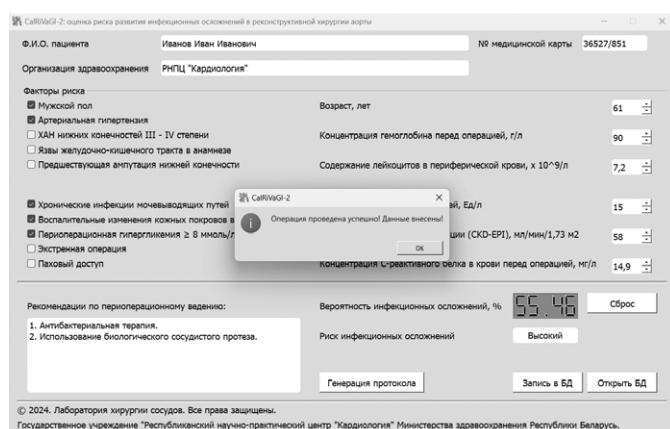


Рис. 5. Сохранение данных оценки риска в локальной базе данных
Fig. 5. Storing risk assessment data in a local database

При нажатии на кнопку «Генерация протокола» на основании введенных данных происходит создание протокола оценки риска развития инфекционных осложнений, который сохраняется в корневой папке в виде файла temp.pdf. (рис. 4).

При необходимости результаты расчета могут быть сохранены в локальной базе данных (рис. 5).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная оригинальная модель оценки риска развития инфекционных осложнений у пациентов, которым планируется выполнение реконструктивных операций на аорто-бедренном сегменте, позволит снизить количество послеоперационных инфекционных осложнений за счет дифференцированного подхода к выбору сосудистых протезов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Colachio E.C., D’Oria M., Grando B., et al. A Systematic Review of In-situ Aortic Reconstructions for Abdominal Aortic Graft and Endograft Infections: Outcomes of Currently Available Options for Surgical Replacement. *Ann. Vasc. Surg.* 2023;95:307–316. doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.005
- Wouthuyzen-Bakker M., van Oosten M., Bierman W., et al. Diagnosis and treatment of vascular graft and endograft infections: a structured clinical approach. *Int. J. Infect. Dis.* 2023;126:22–27. doi: 10.1016/j.ijid.2022.11.011
- Duarte A., Gouveia E., Melo R., Mendes Pedro D., et al. Predictive Factors for Aortic Graft Infection: A Case-Control Study. *Ann. Vasc. Surg.* 2022;87:402–410. doi: 10.1016/j.avsg.2022.05.015
- Chong J.H., Zhang Y., Harky A., Field M. Management and Outcomes of Proximal Aortic Graft Infection: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2022;31:49–58. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.026
- Gavali H., Mani K., Furebring M., et al. Semi-Conservative Treatment Versus Radical Surgery in Abdominal Aortic Graft and Endograft Infections. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2023;3:397–406. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.06.019
- Dominguez-Cainzos J., Rodrigo-Manjon A., Rodriguez-Chinesta J.M., et al. Abdominal aortic endograft infection. A decade of experience and literature review. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin. (Engl Ed.)*. 2023;3:155–161. doi: 10.1016/j.eimc.2022.07.002
- Tabaj H., Chedsachai S., Shah A.S., et al. Fostering Collaborative Teamwork-A Comprehensive Approach to Vascular Graft Infection Following Arterial Reconstructive Surgery. *Clin. Infect. Dis.* 2024;6:69–80. doi: 10.1093/cid/ciae150
- Adlouni M., Sheikh D., Dang V., et al. Diagnosis of prosthetic vascular graft infection using the management aortic graft infection collaboration (MAGIC) criteria. *Vascular.* 2025;13:17085381251326995. doi: 10.1177/17085381251326995
- Abdul Halim R., Chalita C., Omeirah N., Kanafani Z.A. Vascular Graft Infections: Updates on a Challenging Problem. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2024;4:657–671. doi: 10.1016/j.idc.2024.07.003
- Popel H.A., Maisyeyenka I.A. CalRivaGI Program: Calculating the Risk of Infectious Complications in Reconstructive Vascular Surgery. *Surg. Eastern Europe.* 2024;13(2):167–174. doi: 10.34883/PI.2024.13.2.028 (in Russian).
- EWout W. Steyerberg. *Clinical Prediction Models: a Practical Approach to Development, Validation, and Updating.* 2nd Edition. Cham: Springer; 2019; 558p.



Бекметова Ф.М.✉, Фозилов Х.Г., Бекбулатова Р.Ш., Хошимов Ш.У., Каримов Б.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Этапное ремоделирование камер сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза по данным спекл-трекинг эхокардиографии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бекметова Ф.М. – идея, концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, литературный обзор, подготовка и структурирование статьи, формирование результатов и выводов; Фозилов Х.Г. – формирование задач исследования, редактирование текста статьи; Бекбулатова Р.Ш. – набор материала, анализ данных; Хошимов Ш.У. – проверка гипотез, анализ данных, набор материала; Каримов Б.С. – редактирование.

Финансирование: исследование выполнено без целевого финансирования со стороны коммерческих или государственных структур.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: на проведение исследования и анонимную публикацию результатов у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Подана: 16.06.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: bekmetova@rambler.ru

Резюме

Введение. Современные представления о патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) акцентируют внимание не только на систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и на последовательных изменениях геометрии, механики и деформационных характеристиках других камер сердца. Комплексный анализ деформационных параметров ЛЖ, левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ) позволяет получить более полное представление о стадиях ремоделирования и функциональных изменениях при ХСН.

Цель. Оценить особенности глобального поэтапного ремоделирования камер сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от степени снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на основании данных двухмерной эхокардиографии с анализом деформационных показателей миокарда.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациентов с установленным диагнозом ХСН согласно современным критериям. Пациенты распределены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ: I группа – с ФВ ЛЖ >50% (n=46), пациенты с сохраненной систолической функцией; II группа – с ФВ ЛЖ 40–49% (n=24), пациенты с умеренным снижением систолической функции; III группа – с ФВ ЛЖ <40% (n=26), пациенты с выраженным снижением систолической функции. Глобальная продольная деформация (GLS) ЛЖ была значительно ниже у пациентов с пониженной ФВ.



Результаты. В группе с ФВ >50% среднее значение GLS составило $17,0 \pm 2,8\%$, тогда как при ФВ 40–49% и <40% значения снижались до $12,6 \pm 2,1\%$ и $9,4 \pm 2,2\%$ соответственно ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась для GLS, измеренного в 4-, 2- и 3-камерных проекциях. Данные свидетельствуют о высокой чувствительности GLS к снижению сократительной функции миокарда и подтверждают его клиническую значимость в оценке функционального состояния ЛЖ. Исследование функций ЛП с использованием двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ в резервуарной, кондуктивной и сократительной фазах также демонстрирует достоверное снижение абсолютных показателей: LASr (резервуарная фаза) – $35,5 \pm 8,3\%$ (ФВ >50%) → $17,8 \pm 11,2\%$ (ФВ <40%), $p < 0,001$; LASct (кондуктивная) – $17,6 \pm 5,4\%$ → $8,8 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$; LAScd (сократительная) – $18,7 \pm 5,9\%$ → $8,7 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$. У пациентов с ФВ ЛЖ выше 50% показатели продольной деформации ПЖ были наивысшими (RV FWLS – $21,3 \pm 4,0\%$, RV GLS – $18,1 \pm 3,2\%$), тогда как при ФВ 40–49% они снижались (соответственно $19,9 \pm 2,8\%$ и $16,0 \pm 2,7\%$), а при ФВ ниже 40% отмечалось наиболее выраженное снижение (RV FWLS – $14,0 \pm 4,1\%$, RV GLS – $10,5 \pm 3,1\%$) с достоверной разницей между группами ($p = 0,001$).

Заключение. У пациентов с ХСН ишемического генеза наблюдается поэтапное ремоделирование всех камер сердца: ЛЖ, ЛП и ПЖ – с нарастанием выраженности функциональных нарушений по мере снижения фракции выброса. Глобальный продольный стрейн левого желудочка, а также деформационные параметры левого предсердия (LASr, LASct, LAScd) и правого желудочка (RV FWLS, RV GLS) демонстрируют высокую чувствительность к изменениям сердечной гемодинамики и могут служить ранними маркерами прогрессирования ХСН. Спекл-трекинг эхокардиография представляет собой информативный неинвазивный метод оценки субклинической дисфункции миокарда и может быть полезна для стратификации риска и мониторинга эффективности терапии у пациентов с ХСН различной степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, глобальная продольная деформация, спекл-трекинг эхокардиография, ремоделирование камер сердца

Bekmetova F.✉, Fozilov Kh., Bekbulatova R., Khoshimov Sh., Karimov B.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent,
Uzbekistan

Stepwise Remodeling of Cardiac Chambers in Patients with Chronic Ischemic Heart Failure Based on Speckle-Tracking Echocardiography Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bekmetova F. – idea, study concept and design, statistical data processing, literature review, article drafting and structuring, results and conclusions generating; Fozilov Kh. – research objectives formulating, text editing; Bekbulatova R. – material collection, data analysis; Khoshimov Sh. – hypothesis verification, data analysis, material collection; Karimov B. – editing.

Funding: the study was conducted without targeted funding from commercial or government sources.

Ethics statement: the study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent for participation in the study and permission for anonymous publication of results was obtained from all patients.

Submitted: 16.06.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: bekmetova@rambler.ru

Abstract

Introduction. Modern concepts of the pathogenesis of chronic heart failure (CHF) emphasize not only systolic dysfunction of the left ventricle but also sequential changes in the geometry, mechanics, and deformation characteristics of other heart chambers. A comprehensive analysis of deformation parameters of the left ventricle (LV), left atrium (LA), and right ventricle (RV) allows for a more complete understanding of remodeling stages and functional changes in CHF.

Purpose. To evaluate the features of global stepwise remodeling of the heart chambers in patients with ischemic chronic heart failure depending on the degree of left ventricular ejection fraction (LV EF) reduction, based on two-dimensional echocardiography data with analysis of myocardial deformation parameters.

Materials and methods. The study included 96 patients diagnosed with chronic heart failure according to modern criteria. All patients were divided into three groups based on LV EF values: Group I included patients with LV EF >50% (n=46), with preserved systolic function; Group II included patients with LV EF 40–49% (n=24), with moderately reduced systolic function; Group III included patients with LV EF <40% (n=26), with severely reduced systolic function. Global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle was significantly lower in patients with reduced ejection fraction.

Results. In the group with LVEF >50%, the mean GLS was $17.0 \pm 2.8\%$, whereas in the groups with LVEF 40–49% and <40% the values decreased to $12.6 \pm 2.1\%$ and $9.4 \pm 2.2\%$, respectively ($p < 0.001$). A similar trend was observed for GLS measured in 4-, 2-, and 3-chamber views. These data indicate a high sensitivity of GLS to reductions in myocardial contractile function and confirm its clinical significance in assessing the functional status of the left ventricle. The assessment of left atrial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in reservoir, conduit, and contractile phases also showed significant reductions in absolute values: LASr (reservoir phase) reduced from $35.5 \pm 8.3\%$



(LV EF >50%) to $17.8 \pm 11.2\%$ (LV EF <40%), $p < 0.001$; LASct (conduit) from $17.6 \pm 5.4\%$ to $8.8 \pm 6.5\%$, $p < 0.001$; LAScd (contractile) from $18.7 \pm 5.9\%$ to $8.7 \pm 4.6\%$, $p < 0.001$. The patients with LV EF above 50% had the highest values of right ventricular longitudinal deformation (RV FWLS of $21.3 \pm 4.0\%$, RV GLS of $18.1 \pm 3.2\%$), while in the LVEF 40–49% group ($19.9 \pm 2.8\%$ and $16.0 \pm 2.7\%$, respectively) they decreased, and were most reduced in the group with LVEF below 40% (RV FWLS of $14.0 \pm 4.1\%$, RV GLS of $10.5 \pm 3.1\%$), with a significant difference between groups ($p = 0.001$).

Conclusion. Patients with ischemic CHF exhibit stepwise remodeling of all heart chambers, LV, LA, and RV, with increasing severity of functional impairments as ejection fraction decreases. Global longitudinal strain of the left ventricle, as well as deformation parameters of the left atrium (LASr, LASct, and LAScd) and right ventricle (RV FWLS, and RV GLS), demonstrate high sensitivity to changes in cardiac hemodynamics and may serve as early markers of CHF progression. Speckle-tracking echocardiography is an informative noninvasive method for assessing subclinical myocardial dysfunction and can be useful for risk stratification and therapeutic efficacy monitoring in patients with CHF of varying severity.

Keywords: chronic heart failure, ejection fraction, global longitudinal strain, speckle-tracking echocardiography, cardiac chamber remodeling

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на существенные достижения в области фармакотерапии, совершенствование имплантируемых устройств, а также стремительное развитие технологий визуализации, течение заболевания все равно прогрессирует, а пятилетняя выживаемость сопоставима с таковой при злокачественных новообразованиях [3]. Наиболее частой причиной формирования ХСН в развитых странах остается ишемическая болезнь сердца, обусловливающая до 60–70% случаев дисфункции миокарда [4, 5]. Современные представления о патогенезе ХСН акцентируют внимание не только на систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и на последовательных изменениях геометрии, механики и деформационных характеристиках других камер сердца – прежде всего левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), а также на системных метаболических, воспалительных и нейрогуморальных нарушениях, сопровождающих декомпенсацию сердечной деятельности [6–8].

В связи с этим актуальной задачей современной кардиологии является раннее выявление структурно-функциональных изменений миокарда, особенно у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью, с помощью высокочувствительных методов визуализации, таких как эхокардиографическая оценка деформации (strain-анализ) [1, 6, 9]. Этот метод позволяет выявить субклинические признаки ремоделирования миокарда, которые предшествуют выраженному снижению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также уточнить взаимосвязи между функцией различных камер сердца и системными клиническими проявлениями заболевания [7, 10]. Таким образом, strain-анализ служит важным инструментом для ранней диагностики, стратификации риска и мониторинга эффективности терапии при ХСН.

Особое внимание уделяется функции ЛП, которое играет центральную роль в оптимальном наполнении ЛЖ, особенно при наличии диастолической дисфункции. Изменения деформации ЛП отражают повышение давления наполнения и степень ремоделирования, что имеет большое прогностическое значение. Таким образом, комплексный анализ деформационных параметров ЛЖ, ЛП и ПЖ позволяет получить более полное представление о стадиях ремоделирования и функциональных изменениях при ХСН.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности глобального поэтапного ремоделирования камер сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от степени снижения фракции выброса левого желудочка на основании данных двухмерной эхокардиографии с анализом деформационных показателей миокарда.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 96 пациентов с установленным диагнозом ХСН согласно современным критериям. Пациенты распределены по 3 группам в зависимости от величины ФВ ЛЖ: I группа – с ФВ ЛЖ >50% (n=46), пациенты с сохраненной систолической функцией; II группа – с ФВ ЛЖ 40–49% (n=24), пациенты с умеренным снижением систолической функции; III группа – с ФВ ЛЖ <40% (n=26), пациенты с выраженным снижением систолической функции.

Из лабораторных данных оценивались: уровень креатинина, расчетная СКФ по формуле CKD-EPI; глюкоза крови, липидный профиль; гемоглобин, натрийуретический пептид (NT-proBNP); С-реактивный белок (СРБ), мочевая кислота. Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХСН (ESC 2021). Пациенты получали стандартную базисную терапию, включающую: β-блокаторы, ингибиторы АПФ/БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, SGLT2-ингибиторы.

Эхокардиографическое исследование

Исследование проводилось с использованием аппарата экспертного класса PHILIPS Affiniti 70 с последующей обработкой изображений (с использованием интегрированной программы постобработки данных QLAB, версия программного обеспечения Release 9.0.x). Оценивались: геометрия камер сердца (размеры ЛП, ЛЖ, диаметр аорты, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ); ФВ ЛЖ методом Симпсона (двухплоскостной анализ); параметры диастолической функции: митральный поток E, A, соотношение E/A, скорость расслабления миокарда e' (латеральная и септальная стенки), E/e', объем и индекс объема ЛП; скорость трикуспидальной регургитации как один из критериев оценки давления наполнения ЛЖ (по рекомендациям ASE/EACVI, 2016); определение степени диастолической дисфункции (ДДЛЖ) согласно критериям ASE/EACVI (2016); деформационные показатели: глобальный продольный стрейн ЛЖ (GLS), стрейн свободной стенки ПЖ, а также 3 компонента деформации ЛП: резервуарная функция (LASr), кондуктивная функция (LAScd), сократительная функция (LASct), RV FWLS (Right Ventricular Free Wall



Longitudinal Strain) – глобальная продольная деформация свободной стенки ПЖ, RV GLS (4CH) (Right Ventricular Global Longitudinal Strain (4-chamber view)) – глобальная продольная деформация ПЖ в 4-камерной позиции.

Критерии включения

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с клинически установленным диагнозом ХСН I–IV функционального класса по классификации NYHA ишемического генеза, подтвержденного наличием ишемической болезни сердца по данным анамнеза, ЭКГ, эхокардиографии и коронароангиографии. Дополнительными критериями включения являлись: подтвержденная эхокардиографически ФВ ЛЖ, измеренная по модификации Симпсона (biplane Simpson), наличие технической возможности проведения качественного спекл-трекинг анализа, а также получение информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения

Острые коронарные события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) менее чем за 3 месяца до включения; значимые клапанные пороки сердца, требующие хирургической коррекции; постинфарктный кардиосклероз с рубцовыми изменениями, подтвержденный по данным ЭхоКГ и КАГ; фибрилляция предсердий или другие аритмии, затрудняющие анализ деформации; хронические заболевания легких (ХОБЛ III–IV степени, легочная гипертензия II–III группы); хроническая болезнь почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; онкологические, аутоиммунные или другие системные заболевания; недостаточное качество эхокардиографического изображения (низкая визуализация эндокарда, артефакты изображения).

Для сравнения показателей использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим множественным сравнением и критерий χ^2 для категориальных данных. Статистическая значимость принималась при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ХСН сравнительный анализ клинических и гемодинамических показателей в зависимости от уровня ФВ ЛЖ показал ряд достоверных различий. Необходимо отметить, что средний возраст и пол пациентов существенно не отличались. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно увеличивалась при снижении фракции выброса: от $71,0\pm11,9$ удара в минуту при ФВ >50% до $81,3\pm13,5$ удара в минуту при ФВ <40% ($P=0,001$), что отражает активацию симпатической нервной системы (табл. 1).

Систолическое артериальное давление (САД) снижалось при ухудшении насосной функции миокарда: с $134,9\pm18,2$ мм рт. ст. в группе с сохраненной ФВ до $124,4\pm16,1$ мм рт. ст. при ФВ <40% ($p=0,011$), при этом показатели диастолического артериального давления (ДАД) статистически значимо не отличались между группами.

Частота сахарного диабета (СД) 2-го типа возрастила по мере снижения ФВ (с 24,8% до 57,7%, $p=0,000$), что свидетельствует о существовании значимой обратной зависимости между функцией ЛЖ и распространенностью СД 2-го типа. Иными словами, по мере ухудшения насосной функции сердца увеличивается распространенность СД 2-го типа, что может указывать на общие патофизиологические механизмы или взаимное отягощающее влияние данных состояний.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических, гемодинамических и лабораторных показателей у пациентов с ХСН в группах с разным уровнем фракции выброса левого желудочка

Table 1

Comparative analysis of clinical, hemodynamic, and laboratory parameters in patients with chronic heart failure across groups with different levels of left ventricular ejection fraction

Показатель	ФВ >50%, n=46	ФВ 40–49%, n=24	ФВ <40%, n=26	F, χ^2	P-value
Возраст, лет	61,4±10,0	64,6±8,1	61,2±9,5	F=1,162	0,315
Пол, м/ж, %	56/44	67/33	77/23	χ^2 =4,371	0,112
ЧСС, уд/мин	71,0±11,9	78,4±14,8	81,3±13,5	F=9,603	0,001
САД, мм рт. ст.	134,9±18,2	127,9±19,6	124,4±16,1	F=4,576	0,011
ДАД, мм рт. ст.	82,2±9,3	80,0±9,8	81,3±9,5	F=0,602	0,549
Длительность ИБС, лет	8,1±5,2	8,3±5,5	7,9±4,2	F=0,038	0,963
Гипертония, %	86	75	73	χ^2 =3,833	0,147
СД 2-го типа, %	24,8	54,2	57,7	χ^2 =16,141	0,000

Примечание: данные представлены в виде M±SD (среднее значение ± стандартное отклонение) при нормальном распределении либо как медиана (25-й – 75-й перцентили) при ненормальном распределении. F – значение критерия ANOVA (дисперсионного анализа), χ^2 – значение критерия χ -квадрат, p – уровень статистической значимости; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

В группе пациентов с более выраженной систолической дисфункцией отмечено статистически значимое снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с 43,6±11,1 до 37,5±8,1 мг/дл (p=0,013), а также повышение концентрации глюкозы в крови с медианы 6,3 (5,0–6,6) до 7,9 (5,6–9,1) ммоль/л (p=0,042) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических и лабораторных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по уровню фракции выброса ЛЖ

Table 2

Comparative analysis of biochemical and laboratory parameters in patients with chronic heart failure according to left ventricular ejection fraction levels

Показатель	ФВ >50%, n=46	ФВ 40–49%, n=24	ФВ <40%, n=26	F	P-value
Общий холестерин, мг/дл	191,1±10,6	181,3±48,7	186,1±46,3	F=0,444	0,642
ТГ, мг/дл	216,2 (99,0–178,0)	197,3 (129–243)	179,3 (120–204)	F=1,738	0,180
ХС ЛПВП, мг/дл	43,6±11,1	39,1±9,8	37,5±8,1	F=4,450	0,013
ХС ЛПОНП, мг/дл	45,7 (35,5–52,8)	39,4 (26,0–48,5)	36,6 (23,8–40,8)	F=1,383	0,253
ХС ЛПНП, мг/дл	107,3±16,3	102,8±48,8	111,0±40,8	F=0,243	0,784
Коэффициент атерогенности	3,5±1,3	3,9±1,6	4,1±1,6	F=1,530	0,219
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,0–6,6)	7,7 (5,2–8,5)	7,9 (5,6–9,1)	F=3,216	0,042
Креатинин, мкмоль/л	86,6±16,3	91,6±19,8	96,1±22,3	F=2,013	0,137
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,1±8,5	78,2±16,0	72,6±18,1	F=2,947	0,056
С-реактивный белок, мг/л	2,2 (1,0–2,9)	3,5 (1,7–6,2)	4,9 (2,5–7,8)	F=3,834	0,025
Гемоглобин, г/л	136,8±5,7	133,4±11,5	129,6±13,3	F=3,112	0,048
NT-proBNP, пг/мл	296,8 (156,3–387,5)	768 (400–1250)	3120 (1450–5850)	F=16,324	0,000
Мочевая кислота, мг/дл	5,4 (4,9–5,7)	6,0 (5,1–6,7)	6,1 (5,2–7,2)	F=1,245	0,295

Примечание: ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – натрийуретический пептид.



При этом уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также коэффициент атерогенности (КА) существенно не отличались между группами ($p>0,05$).

Показатели функции почек демонстрировали тенденцию к ухудшению при снижении ФВ: уровень креатинина повышался (с $86,6\pm16,3$ до $96,1\pm22,3$ мкмоль/л), а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижалась (до $72,6\pm18,1$ мл/мин/1,73 м² при ФВ <40%), однако статистическая значимость этих изменений не была достигнута ($p=0,137$ и $p=0,056$ соответственно).

У пациентов с низкой ФВ отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – медиана 4,9 мг/л против 2,2 мг/л в группе с сохраненной ФВ ($p=0,025$), что свидетельствует о наличии системного воспаления. Также наблюдалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина (с $136,8\pm5,7$ до $129,6\pm13,3$ г/л, $p=0,048$). Статистически значимое снижение уровня гемоглобина при снижении ФВ (с $136,8\pm5,7$ до $129,6\pm13,3$ г/л, $p=0,048$) может указывать на развитие анемии хронического заболевания.

Наиболее выраженные различия между группами выявлены по уровню натрий-уретического пептида, который существенно возрастал с уменьшением ФВ – от медианы 296,8 (156,3–387,5) пг/мл в группе с ФВ >50% до 3120 (1450–5850) пг/мл в группе с ФВ <40% ($p<0,001$), отражая степень перегрузки объемом и давление в полостях сердца.

Повышенный уровень мочевой кислоты, ассоциирующийся с более тяжелым течением ХСН и ухудшением прогноза, отражает процессы окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции. В нашей выборке статистически значимых различий по уровню мочевой кислоты между группами выявлено не было ($p=0,295$).

Таким образом, снижение ФВ у пациентов с ХСН ассоциируется с выраженными нарушениями гемодинамики, углеводно-липидного обмена и воспалительными процессами.

В табл. 3 приведены данные, в которых у пациентов с ХСН при снижении ФВ ЛЖ отмечались достоверные различия в структуре и размерах сердца, а также в параметрах диастолической функции. Диаметр аорты постепенно увеличивался от $31,6\pm3,3$ мм при ФВ >50% до $33,9\pm4,2$ мм при ФВ <40% ($p=0,009$), что может отражать компенсаторное ремоделирование сосудистой стенки. Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) существенно увеличивались при снижении насосной функции: КДО увеличился с $87,0\pm25,6$ мл до $141,3\pm38,1$ мл, а КСО – с $36,4\pm11,4$ мл до $98,5\pm30,0$ мл соответственно (оба $p=0,001$), указывая на дилатацию ЛЖ. Объем ЛП также возрастал по мере снижения ФВ – с $45,2\pm12,2$ мм до $62,2\pm16,9$ мм ($p=0,001$), а индекс объема ЛП – с $23,1\pm6,6$ до $31,5\pm8,2$ мл/м² ($p=0,001$), что может отражать прогрессирование хронической перегрузки объемом. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) статистически значимо не отличалась между группами ($p=0,257$ и $p=0,867$ соответственно), что может быть связано с вариабельностью развития и выраженности гипертрофических изменений у разных пациентов, а также особенностями выборки.

В табл. 3 представлены данные, свидетельствующие об увеличении объема и повышении давления в ЛП по мере снижения ФВ ЛЖ, что подтверждается

Таблица 3

Эхокардиографические параметры и показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня фракции выброса

Table 3

Echocardiographic parameters and left ventricular diastolic function indicators in patients with chronic heart failure depending on ejection fraction level

Показатель	ФВ >50%, n=46	ФВ 40–49%, n=24	ФВ <40%, n=26	F, χ^2	P-value
Диаметр аорты, мм	31,6±3,3	32,7±4,5	33,9±4,2	F=4,887	0,009
КДО, мм	87,0±25,6	119,0±35,0	141,3±38,1	F=45,419	0,001
КСО, мм	36,4±11,4	66,0±20,7	98,5±30,0	F=169,891	0,001
Объем ЛП, мм	45,2±12,2	54,2±15,1	62,2±16,9	F=20,141	0,001
ИОЛП, мл/м ²	23,1±6,6	29,6±8,4	31,5±8,2	F=20,926	0,001
ТМЖП, мм	11,0±1,7	10,6±2,9	10,4±1,7	F=1,369	0,257
ТЗСЛЖ, мм	10,0±1,2	9,9±2,2	10,1±0,8	F=0,142	0,867
ФВ, %	58,5±3,4	44,1±2,3	30,8±4,7	F=772,170	0,001
N ДФ, n (%)	28 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2=12,019$	0,002
ДДЛЖ I ст., n (%)	107 (78%)	21 (88%)	6 (23%)	$\chi^2=35,981$	0,001
ДДЛЖ II ст., n (%)	2 (2%)	3 (12%)	16 (62%)	$\chi^2=79,167$	0,001
ДДЛЖ III ст., n (%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (15%)	$\chi^2=25,311$	0,001

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическая проверка выполнена с использованием дисперсионного анализа ANOVA (F) и критерия χ^2 . P<0,05 считается статистически значимым. Обозначения: ЛП – левое предсердие; ИОЛП – индекс объема ЛП; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО – конечный систолический объем левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса; Н ДФ – нормальная диастолическая функция ЛЖ; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка.

значительным ростом абсолютных и индексированных размеров ЛП (до 62,2±16,9 мм и 31,5±8,2 мл/м² при ФВ <40%, p=0,001), а также характерными изменениями диастолической функции ЛЖ.

Распределение типов ДДЛЖ также существенно различалось между группами (все p<0,01). Нормальная диастолическая функция наблюдалась только у пациентов с ФВ >50% (28%). Диастолическая дисфункция I степени (нарушение релаксации) преобладала в группе с ФВ >50% (78%), в то время как при сниженной ФВ увеличивалась доля пациентов с более тяжелыми формами: при ФВ <40% II степень (псевдонормальный тип) была выявлена у 61,5% пациентов, а III степень (рестриктивный тип) – у 15,4%, тогда как в группах с более высокой ФВ эти типы либо отсутствовали, либо встречались единично. Эти изменения отражают прогрессирующее ухудшение диастолической функции на фоне снижения насосной способности миокарда и подтверждают наличие выраженного ремоделирования сердца при тяжелых формах ХСН.

Как видно из табл. 4, глобальная продольная деформация ЛЖ была значительно ниже у пациентов с пониженной ФВ. В группе с ФВ >50% среднее значение GLS составило 17,0±2,8%, тогда как при ФВ 40–49% и <40% значения снижались до 12,6±2,1% и 9,4±2,2% соответственно (p<0,001). Аналогичная тенденция наблюдалась для GLS, измеренного в 4-, 2- и 3-камерных проекциях. Данные свидетельствуют о высокой чувствительности GLS к снижению сократительной функции миокарда и подтверждают его клиническую значимость в оценке функционального состояния

Таблица 4**Сравнительная оценка показателей двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ в сравниваемых группах****Table 4****Comparative assessment of two-dimensional speckle-tracking echocardiography parameters in the study groups**

Показатель	ФВ >50%, n=46	ФВ 40–49%, n=24	ФВ <40%, n=26	F, p
GLS 4, %	17,1±3,1	12,6±2,5	8,9±2,4	F=97,066, p=0,001
GLS 2, %	16,9±3,1	12,1±1,7	9,5±2,0	F=91,832, p=0,001
GLS 3, %	16,8±3,5	12,8±2,6	10,0±2,8	F=54,187, p=0,001
GLS average, %	17,0±2,8	12,6±2,1	9,4±2,2	F=105,288, p=0,001
LASr, %	35,5±8,3	27,5±9,4	17,8±11,2	F=46,875, p=0,001
LASct, %	18,7±5,9	12,5±3,4	8,7±4,6	F=43,743, p=0,001
LAScd, %	17,6±5,4	12,7±5,8	8,8±6,5	F=30,922, p=0,001
RV FWLS, %	21,3±4,0	19,9±2,8	14,0±4,1	F=38,625, p=0,001
RV GLS (4CH), %	18,1±3,2	16,0±2,7	10,5±3,1	F=65,366, p=0,001

Примечание: n – количество больных; GLS 4, 2, 3 – глобальная продольная деформация ЛЖ в четырех-, двух-, трехмерной позиции; LASr – резервуарная фаза левого предсердия; LASct – кондуитная фаза; LAScd – сократительная фаза; RV FWLS (Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain) – глобальная продольная деформация свободной стенки правого желудочка; RV GLS (4CH) – Right Ventricular Global Longitudinal Strain (4-chamber view).

ЛЖ. Исследование функций ЛП с использованием двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ в резервуарной, кондуитной и сократительной фазах также демонстрирует достоверное снижение абсолютных показателей: LASr (резервуарная фаза) – 35,5±8,3% (ФВ >50%) → 17,8±11,2% (ФВ <40%), p<0,001; LASct (кондуитная) – 17,6±5,4% → 8,8±6,5%, p<0,001; LAScd (сократительная) – 18,7±5,9% → 8,7±4,6%, p<0,001.

У пациентов с ФВ ЛЖ выше 50% показатели продольной деформации ПЖ были наивысшими (RV FWLS – 21,3±4,0%, RV GLS – 18,1±3,2%), тогда как при ФВ 40–49% они снижались (соответственно 19,9±2,8% и 16,0±2,7%), а при ФВ ниже 40% отмечалось наиболее выраженное снижение (RV FWLS – 14,0±4,1%, RV GLS – 10,5±3,1%) с достоверной разницей между группами (p=0,001). Это указывает на прогрессирующее ухудшение функции ПЖ при снижении сократительной способности ЛЖ, что подчеркивает необходимость комплексной оценки обоих желудочков при сердечной недостаточности.

Данное уменьшение деформации отражает снижение эластичности и сократительной способности предсердной стенки, вызванное хронической перегрузкой давлением и структурным ремоделированием миокарда ЛП, включая развитие фиброза и уменьшение механического резерва. Таким образом, выявленная закономерность между прогрессирующей дилатацией и повышением давления в ЛП с ухудшением его деформационных параметров подчеркивает важность комплексной оценки механики предсердия для стратификации риска и мониторинга пациентов с ХСН, особенно в группах с умеренным и значительным снижением систолической функции ЛЖ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие четкой этапности ремоделирования миокарда при ХСН, которая коррелирует со степенью снижения ФВ ЛЖ. Эти данные согласуются с современными представлениями о патофизиологии

ХСН, согласно которым прогрессирование заболевания сопровождается последовательным вовлечением в патологический процесс не только ЛЖ, но и ЛП и ПЖ [1, 4, 6, 7].

На раннем этапе у пациентов с сохраненной ФВ (>50%) изменения преимущественно носят компенсаторный характер. Отмечается незначительное увеличение объема ЛП при сохранении его резервуарной и сократительной функций, а также нормальные показатели глобальной продольной деформации ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ на данном этапе либо сохранена, либо характеризуется незначительными нарушениями, соответствующими I стадии диастолической дисфункции [10].

С переходом к промежуточной группе (ФВ 40–49%) выявляются признаки начала декомпенсации. Объем ЛП существенно увеличивается, что сопровождается ухудшением его деформационных характеристик, отражающих ухудшение резервуарной и сократительной функций [4, 6]. На этом этапе также наблюдается ухудшение GLS ЛЖ, снижение комплаентности миокарда и прогрессирование диастолической дисфункции, преимущественно до II стадии [10].

На поздней стадии (ФВ <40%) регистрируются выраженные проявления структурной и функциональной перестройки миокарда. ЛП подвергается значительной дилатации и практически утрачивает способность к деформации, что отражает стойкое повышение давления наполнения и тяжелую перегрузку объемом. GLS ЛЖ снижается до критических значений (в среднем до $9,4 \pm 2,2\%$), указывая на глубокую систолическую дисфункцию. Одновременно вовлекается в процесс ПЖ, что подтверждается снижением его продольной деформации и коррелирует с ухудшением клинического состояния [7, 8].

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают, что ремоделирование камер сердца при ХСН ишемического генеза носит поэтапный характер и сопровождается достоверными изменениями деформационных показателей всех отделов сердца. Применение двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии позволяет выявить субклинические формы дисфункции даже на этапах сохраненной ФВ, что подчеркивает ее важность для ранней диагностики и динамического наблюдения за пациентами с ХСН.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН представляет собой мультисистемное заболевание, при котором прогрессирующее снижение фракции выброса сопровождается нарушением углеводно-липидного обмена, системным воспалением, ухудшением функции почек и развитием анемии. Результаты настоящего исследования подтверждают наличие тесной взаимосвязи между степенью систолической дисфункции и выраженностю системных метаболических и гемодинамических нарушений. Наиболее значимые изменения выявлены при сопоставлении уровня NT-proBNP, С-реактивного белка, ЛПВП и глюкозы, что подчеркивает диагностическую и прогностическую значимость этих показателей при стратификации риска у пациентов с ХСН.

Современные поиски в кардиологии все больше сосредоточены на ранней диагностике субклинических форм миокардиальной дисфункции. В этом контексте особую актуальность приобретает внедрение высокочувствительных методов оценки деформационных характеристик миокарда, которые позволяют выявлять начальные стадии ремоделирования задолго до появления явных клинических признаков сердечной недостаточности. Комплексная оценка параметров деформации ЛЖ, ЛП



и ПЖ обеспечивает более полное понимание последовательного вовлечения сердечных камер в патологический процесс.

Полученные данные свидетельствуют о многоуровневом характере ремоделирования сердца при ХСН, где ключевым патогенетическим звеном выступает прогрессирующее нарушение функции ЛЖ. Это изменение сопровождается последовательным вовлечением ЛП и ПЖ, отражая переход от компенсированных форм заболевания к стадии декомпенсации. Данное исследование формирует основу для более точной стратификации риска у пациентов с ХСН и внедрения ранней диагностики структурно-функциональных изменений при помощи деформационного анализа, а в сочетании с комплексной оценкой клинико-лабораторных маркеров позволяет своевременно адаптировать терапевтические стратегии, улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ХСН. Таким образом, у пациентов с ХСН ишемического генеза наблюдается поэтапное ремоделирование всех камер сердца – ЛЖ, ЛП и ПЖ – с нарастанием выраженности функциональных нарушений по мере снижения фракции выброса. Глобальный продольный стрейн ЛЖ, а также деформационные параметры ЛП (LASr, LASct, LAScd) и ПЖ (RV FWLS, RV GLS) демонстрируют высокую чувствительность к изменениям сердечной гемодинамики и могут служить ранними маркерами прогрессирования ХСН. Спекл-трекинг эхокардиография представляет собой информативный неинвазивный метод оценки субклинической дисфункции миокарда и может быть полезна для стратификации риска и мониторинга эффективности терапии у пациентов с ХСН различной степени тяжести.

Следует отметить, что представленные результаты являются предварительными и получены на ограниченной выборке пациентов. Несмотря на примененные методы статистической обработки и строгий отбор участников, полученные результаты исследования требуют подтверждения в более масштабных многоцентровых и продольных исследованиях. Настоящая работа призвана обозначить возможные направления для дальнейших исследований, а не предоставить окончательные клинические рекомендации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/euroheartj/ehw128
2. Virani S.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update. *Circulation*. 2021;143:e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
3. Bui A.L., Horwitz T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165
4. Thomas L., Muraru D., Popescu B.A., et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):934–952. DOI: 10.1016/j.echo.2020.03.021
5. Yancy C.W., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
6. Calvilho Júnior A.A., et al. Left Atrial Strain in the Analysis of LV Diastolic Function: Ready to Use? *Arg Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2023;36(1):e357. DOI: 10.36660/abcimg.2022357
7. Smiseth O.A., et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 24;23(2):e34–e61. DOI: 10.1093/ehjci/jeab154
8. Gorter T.M., et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1472–1487. DOI: 10.1002/ejhf.630
9. Stanton T., et al. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation*. 2009;119(17): 2613–2620. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
10. Nagueh S.F., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011



Колоцей Л.В. Гладкий М.Л.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Полиморфизмы гена интерлейкина-1 и лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT: есть ли взаимосвязь?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Колоцей Л.В.; выполнение генотипирования, редактирование текста – Гладкий М.Л.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № М24МП-038).

Подана: 15.07.2025

Принята: 31.10.2025

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Установить ассоциации полиморфных вариантов T31C, T511C и C3953T гена интерлейкина-1 β (IL-1 β) с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) у пациентов Гродненского региона, принимающих антиаритмические препараты (ААП) III класса.

Материалы и методы. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавшие ААП III класса (амиодарон либо сotalол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT пациенты были разделены на 2 группы: QT+ (n=64) и QT- (n=65). В качестве группы контроля обследовано 40 человек без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводилось определение полиморфизмов T31C, T511C и C3953T гена IL-1 β с помощью полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.0.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречался генотип TT полиморфизма C3953T гена IL-1 β по сравнению с другими группами пациентов ($p=0,001$ и $p=0,015$ соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели T у пациентов с СУИ QT (44,6%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (16,2%) ($p=0,001$) и пациентами контрольной группы (19,4%) ($p=0,011$). Не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между группами QT+ и QT- по полиморфным вариантам T31C и T511C гена IL-1 β .

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что связь между воспалительными маркерами и внезапной сердечной смертью может быть по крайней мере частично объяснена более высокой склонностью к развитию лекарственно-индуцированного СУИ QT вследствие генетической вариабельности полиморфного варианта C3953T гена IL-1 β .

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, антиаритмические препараты III класса, интерлейкин 1-бета, генетический полиморфизм, провоспалительные цитокины

Kalatsei L.✉, Hladki M.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Drug-Induced Long QT Syndrome: Is There a Correlation?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection, processing, text writing, editing – Kalatsei L.; genotyping, editing – Hladki M.

Funding: the study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Scientific project No. M24-МП-038).

Submitted: 15.07.2025

Accepted: 31.10.2025

Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish associations of polymorphic variants T31C, T511C and C3953T of the interleukin 1-beta (IL-1B) gene with drug-induced long QT syndrome (LQTS) in patients of Grodno region taking class III antiarrhythmic drugs.

Materials and methods. A total of 129 patients with cardiac arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol) were examined. Depending on the presence or absence of drug-induced LQTS, the patients were divided into 2 groups: "QT+" (n=64) and "QT-" (n=65). As a control group, 40 subjects with no history of cardiac arrhythmias were examined. All patients underwent testing for T31C, T511C and C3953T polymorphisms of the IL-1B gene using polymerase chain reaction. The statistical analysis was performed using Statistica 12.0 software.

Results. It was found that in the group of patients with drug-induced LQTS, the TT genotype of the C3953T polymorphism of the IL-1B gene was significantly more common compared to other groups of patients ($p = 0.001$ and $p=0.015$, respectively). When analyzing the distribution of alleles, a higher percentage of the mutant T allele was found in patients with LQTS (44.6%) compared to patients without LQTS (16.2%) ($p=0.001$) and patients in the control group (19.4%) ($p=0.011$). No significant differences were found in the distribution of alleles and genotypes between the QT+ and QT- groups for the T31C and T511C polymorphic variants of the IL-1B gene.

Conclusion. Thus, the data obtained suggest that the correlation between inflammatory markers and sudden cardiac death could be at least partially explained by a higher susceptibility to drug-induced LQTS due to genetic variability in the C3953T polymorphism of the IL-1B gene.

Keywords: long QT syndrome, class III antiarrhythmic drugs, interleukin 1-beta, genetic polymorphism, proinflammatory cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой

тахикардии типа «пируэт» [1]. СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие высокопенетрантные мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых) либо их регуляторные белки [2].

Наиболее часто лекарственно-индуцированный СУИ QT возникает при назначении антиаритмических препаратов (ААП) IA и III классов по классификации M. Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца [3].

Роль молекулярно-генетического компонента в механизме возникновения лекарственно-индуцированного СУИ QT до сих пор недостаточно глубоко изучена, а литературные данные противоречивы в своих оценках [4, 5]. Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс может быть вовлечена система маркеров воспаления, одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации [6–8]. В частности, многие экспериментальные исследования показали, что воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин 1-бета (ИЛ-1), интерлейкин-6) вызывают изменения в функционировании калиевых и кальциевых ионных каналов, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов и, следовательно, удлинению интервала QT на поверхности ЭКГ [6–11].

Прямое воздействие маркеров воспаления на кардиомиоциты может также включать следующие механизмы [7]:

- изменение функционирования трансмембранных ионных каналов, то есть ингибирование внешних реполяризующих токов – транзиторного внешнего калиевого тока, медленного компонента калиевого тока замедленного выпрямления и быстрого компонента калиевого тока замедленного выпрямления, а также ускорение внутренних деполяризующих токов – кальциевого тока L-типа и натриевого тока, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков [8];
- нарушение работы ключевых внутриклеточных белков, участвующих в метаболизме ионов кальция (рианодинового рецептора-2, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и фосфоламбана), способствующих спонтанной диастолической утечке ионов кальция из саркоплазматического ретикулума [10].

Косвенные эффекты являются результатом системных изменений, вызванных цитокинами, и могут включать:

- сверхактивацию симпатической нервной системы через центральные (воспалительный рефлекс) и периферические (левый звездчатый ганглий) механизмы, что еще больше усугубляет удлинение потенциала действия кардиомиоцитов и их перегрузку ионами кальция [8];
- индукцию лихорадки, приводящую к температурно-опосредованным биофизическим изменениям функционирования ионных каналов (прежде всего замедлению быстрого калиевого тока);
- снижение уровня тестостерона у мужчин, вызванное повышенной активностью ароматазы и превращением андрогенов в эстрогены в жировой ткани, что в свою очередь удлиняет потенциал действия/продолжительность интервала QT [6];
- ингибирование метаболизма лекарственных средств (ЛС), зависящего от цитохрома P450 печени, что способствует накоплению в крови препаратов, удлиняющих интервал QT [6].



В совокупности все эти механизмы могут вызывать развитие желудочковых тахиаритмий в результате усиленной эктопической активности, вызванной внутриклеточной перегрузкой ионами кальция, развитием ранних и поздних постдеполяризаций, в свою очередь возникающих в результате удлинения потенциала действия, что способствует внутренней реактивации кальциевых каналов со спонтанным высвобождением ионов калия в диастолу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить ассоциации полиморфных вариантов T31C, T511C и C3953T гена IL-1 β с развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов Гродненского региона, принимающих ААП III класса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре (Гродно, Беларусь) с марта 2023 г. по январь 2025 г. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших ААП III класса (амиодарон либо сotalол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT пациенты разделены на 2 группы: QT+ (n=64) и QT- (n=65). В качестве группы контроля обследовано 40 человек без анамнеза нарушений ритма.

Критериями невключения в исследование были: прием любых ЛС, кроме ААП III класса (амиодарон или сotalол), с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт»; прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар); недавний острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий без эффективной реваскуляризации; увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий; нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада второй и третьей степени); активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

При проведении молекулярно-генетических методов исследования в качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт этилендиамин-тетраацетиловую кислоту. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), предназначенным для выделения геномной ДНК из лейкоцитов крови. Выявление полиморфных вариантов T31C, T511C и C3953T гена ИЛ-1 проводили с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Синтол» (РФ) и «Литех» (РФ). Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также трех положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.0. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное

распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристики (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе ИМ, функциональному классу (ФК) ХСН по классификации NYHA). Достоверные различия в частоте встречаемости и структуре нарушений ритма между первыми двумя группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1
Клинико-нозологическая характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1
Clinical and nosological characteristics of the studied patient groups

Параметры	Критерии	Группа QT+ (n=64)	Группа QT- (n=65)	Контрольная группа (n=40)
Мужчины, n (%)		27 (42,1%)	38 (58,5%)	21 (52,5%)
Возраст, лет ($M \pm SD$)		57,2±9,4	56,1±9,2	55,2±7,7
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)		29,8±4,6	29,5±4,8	28,9±4,6
Курение, n (%)		13 (20,3%)	15 (23,1%)	10 (25%)
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	8 (12,5%)	6 (9,2%)	2 (5%)
	I ст., n (%)	10 (15,6%)	18 (30,8%)	10 (25%)
	II ст., n (%)	44 (68,8%)	38 (58,5%)	26 (65%)
	III ст., n (%)	2 (3,1%)	3 (4,6%)	2 (5%)
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	9 (14,1%)	8 (12,3%)	4 (10%)
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	8 (14,5%)	5 (7,7%)	2 (5%)
	Вазоспастическая стенокардия	6 (10,9%)	8 (12,3%)	6 (15%)
	ССН	ФК I, n (%)	14 (25,4%)	18 (27,8%)
		ФК II, n (%)	26 (47,3%)	23 (35,4%)
		ФК III, n (%)	3 (5,4%)	3 (4,6%)
	ИМ в анамнезе, n (%)	10 (15,6%)	7 (15,2%)	8 (20%)

Окончание таблицы 1

ФК ХСН, n (%)	ФК 0, n (%)	3 (5,4%)	8 (12,3%)	3 (7,5%)
	ФК I, n (%)	35 (54,7%)	28 (43,1%)	21 (52,5%)
	ФК II, n (%)	21 (32,8%)	23 (35,4%)	14 (35%)
	ФК III, n (%)	5 (7,8%)	6 (9,2%)	2 (5%)
Нарушения ритма, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	18 (28,1%)*	15 (23,1%)*	–
	Персистирующая форма ФП, n (%)	19 (29,7%)*	23 (35,4%)*	–
	Частая ЖЭС, n (%)	21 (32,8%)*	21 (32,3%)*	–
	Эпизоды неустойчивой мономорфной ЖТ, n (%)	19 (29,7%)*	22 (33,8%)*	–
	Частая НЖЭС, n (%)	5 (7,8%)*	6 (9,2%)*	–

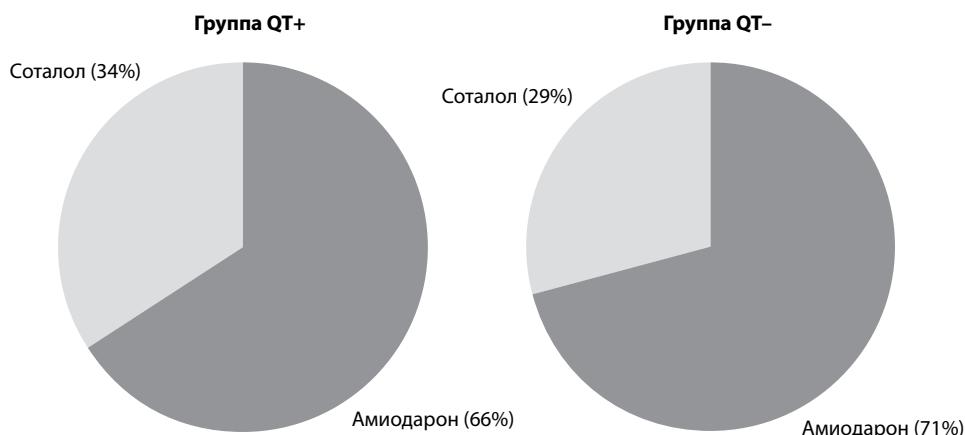
Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Пациенты были сопоставимы между собой по общему количеству принимаемых ЛС: $7,39\pm2,22$ в группе QT+ против $6,89\pm1,65$ в группе QT- ($p=0,121$) и $7,0\pm1,68$ в контрольной группе ($p=0,126$).

Анализ назначения ЛС выявил во всех группах высокий процент полипрагмазии (90% и более). Сопоставление распространенности выявления полипрагмазии в исследуемых группах пациентов не выявило каких-либо достоверных различий ($p<0,05$) между ними.

Все пациенты групп QT+ и QT- получали один из ААП III класса (амиодарон либо сotalол). В группе QT+ амиодарон был назначен 42 (65,6%), а сotalол – 22 (34,4%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы QT-, 46 пациентов (70,8%) из которой получали амиодарон ($p=0,719$), а 19 (29,2%) – сotalол ($p=0,724$). Данные представлены на рисунке.

Общая продолжительность приема ААП III класса в первой группе составила $3,58\pm1,3$ суток, что значимо отличалось от пациентов 2-й группы ($7,82\pm1,6$ суток,



Структура антиаритмической терапии у пациентов исследуемых групп Structure of antiarrhythmic therapy in patients of the study groups

$p<0,001$), что можно объяснить отменой причинного ЛС при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ.

При анализе общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, установлено, что в обеих группах преобладали пациенты, применяющие только 1 подобный препарат – ААП III класса (64,1% против 71,7%). В то время как 34,4% пациентов группы QT+ и 28,3% пациентов группы QT– принимали 2 препарата, влияющих на продолжительность интервала QT (ААП III класса и диуретик). Достоверных различий между обеими группами выявлено не было ($p=0,678$).

Таким образом, у пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в структуре и частоте комбинаций принимаемых ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, а также их среднесуточных дозировках.

При распределении частот генотипов и аллелей по полиморфизму T31C гена IL-1 β установлено, что в исследуемой выборке пациентов доминантная аллель Т встречалась в 68% случаев, а рецессивная аллель С – в 32% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=2,26$, $p=0,13$).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма T31C среди пациентов исследуемых групп (табл. 2) нами установлено, что в группе QT+ генотип TT имели 24 (37,5%) пациента, генотип TC – 34 (53,1%), генотип CC – 6 (9,4%) пациентов. В группе QT– генотип TT выявлен у 25 (38,4%) пациентов, генотип TC – у 34 (52,3%), генотип CC – у 6 (9,3%). В контрольной группе генотип CC выявлен у 1 (2,5%) пациента, в большинстве случаев встречались генотипы TT и TC (62,5% и 35% соответственно).

При проведении межгруппового анализа не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между группами QT+ и QT–. Однако в обеих группах пациентов достоверно чаще встречался мутантный аллель С по сравнению с контрольной группой ($p=0,015$ и $p=0,018$ соответственно). Кроме того, в контрольной группе достоверно чаще встречался генотип TT ($p=0,013$ и $p=0,017$ соответственно).

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма T31C гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1–2	p 1–3	p 2–3			
	QT+		QT–		Без ААТ							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
Генотип												
TT	24	37,5	25	38,4	25	62,5	>0,05	0,013	0,017			
TC	34	53,1	34	52,3	14	35,0	>0,05	>0,05	>0,05			
CC	6	9,4	6	9,3	1	2,5	>0,05	>0,05	>0,05			
Аллель												
T	82	64,1	84	64,6	64	80	>0,05	0,015	0,018			
C	46	35,9	46	35,4	16	20						
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга		$\chi^2=1,51$, $p=0,21$		$\chi^2=1,34$, $p=0,24$		$\chi^2=0,35$, $p=0,55$	–	–	–			



Выявление полиморфизмов T511C и C3953T гена IL-1 β на данном этапе исследования выполнено у 92 пациентов: у 37 пациентов из группы QT+, 37 пациентов группы QT- и 18 пациентов из контрольной группы.

Установлено, что в исследуемой выборке пациентов доминантная аллель Т по полиморфизму T511C встречалась в 61,1% случаев, а рецессивная аллель С – в 35,9% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$). Доминантная аллель С полиморфизма C3953T гена IL-1 встречалась в 71,7% случаев, а рецессивная аллель Т – в 28,3% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма T511C среди пациентов исследуемых групп (табл. 3) установлено, что в группе QT+ генотип TT имели 12 (32,4%) пациентов, генотип TC – 21 (56,8%), генотип CC – 4 (10,8%). В группе QT- генотип TT выявлен у 17 (45,9%) пациентов, генотип TC – у 15 (40,5%), генотип CC – у 5 (13,6%). В контрольной группе генотип CC выявлен у 2 (11,2%) пациентов, в большинстве случаев встречались генотипы TT и TC (по 44,4% соответственно). Не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между всеми группами пациентов.

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма C3953T среди пациентов исследуемых групп представлена в табл. 4.

В группе пациентов с СУИ QT генотип CC имели 10 (27%) пациентов, генотип CT – 21 (56,8%), генотип TT – 6 (16,2%). В группе пациентов без удлинения интервала QT генотип CC выявлен у 26 (70,3%) пациентов, генотип CT – у 10 (27%), генотип TT – у 1 (2,7%). В контрольной группе пациентов без нарушений ритма гомозиготный генотип TT не был выявлен, в большинстве случаев встречались генотипы CC и CT (61,1 и 38,9% соответственно).

При анализе распределений генотипов между группами установлено, что в группе пациентов QT+ достоверно чаще встречался генотип TT по сравнению с другими

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма T511C гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)

Table 3
Distribution of genotype and allele frequencies of the T511C polymorphism of the IL-1 β gene by the patient groups (abs/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1–2	p 1–3	p 2–3			
	QT+		QT-		Без ААТ							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
Генотип												
TT	12	32,4	17	45,9	8	44,4	>0,05	>0,05	>0,05			
TC	21	56,8	15	40,5	8	44,4	>0,05	>0,05	>0,05			
CC	4	10,8	5	13,6	2	11,2	>0,05	>0,05	>0,05			
Аллель												
T	45	60,8	49	66,2	24	66,6	>0,05	>0,05	>0,05			
C	29	39,2	25	33,8	12	33,4						
Соответствие равнобесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=1,35$, $p=0,24$		$\chi^2=0,32$, $p=0,57$		$\chi^2=0,01$, $p=0,99$	–	–	–			

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C3953T гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)

Table 4

Distribution of genotype and allele frequencies of the IL-1 β gene C3953T polymorphism by the patient groups (abs/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						р 1–2	р 1–3	р 2–3			
	QT+		QT-		Без ААТ							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
Генотип												
CC	10	27,0	26	70,3	11	61,1	0,002	0,006	>0,05			
CT	21	56,8	10	27,0	7	38,9	0,010	>0,05	>0,05			
TT	6	16,2	1	2,7	0	0,0	0,001	0,015	>0,05			
Аллель												
C	41	55,4	62	83,8	29	80,6	0,001	0,011	>0,05			
T	33	44,6	12	16,2	7	19,4						
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=0,82$, $p=0,37$		$\chi^2=0,02$, $p=0,97$		$\chi^2=1,05$, $p=0,31$		–	–	–			

группами пациентов ($p=0,001$ и $p=0,015$ соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели T у пациентов с СУИ QT (44,6%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (16,2%) ($p=0,001$) и пациентами контрольной группы (19,4%) ($p=0,011$).

Полученные результаты согласуются с данными, полученными в испытаниях на животных моделях. Так, инкубация *in vitro* кардиомиоцитов желудочков крысы с IL-1 β приводила к значительному ингибираванию транзиторного калиевого тока. J. Wang и соавт. продемонстрировали, что IL-1 β подавляет *in vitro* быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления, нарушая функцию калиевого канала hERG, которая также удлиняет потенциал действия [12].

A. Hussein и соавт. описали вызванное IL-1 β удлинение потенциала действия как в кардиомиоцитах желудочков крысы, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих плuriпотентных стволовых клеток. Более того, в экспериментальной модели повышенные уровни IL-1 β в сердце были связаны с удлинением интервала QT и повышенной индуцируемостью ЖТ в кардиомиоцитах мышей [11]. Эксперименты по оптическому картированию показали, что краткосрочная перфузия *in vitro* с IL-1 β продлевала потенциал действия и способствовала возникновению ранних постдеполяризаций. И наоборот, блокада сигнализации IL-1 β путем введения антагониста рецептора IL-1 β анакинры или генетического удаления рецепторов IL-1 β предотвращала удлинение QTc и возникновение желудочковых аритмий [12].

Проаритмический потенциал воспалительных цитокинов имеет клиническое значение не только при активных воспалительных заболеваниях, но и при наличии слабо выраженного хронического воспалительного процесса, наблюдаемого у пациентов со структурными заболеваниями сердца, такими как ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность [10].

Так, C. Pisoni и соавт. предоставили доказательства того, что сывороточный ИЛ-1 β был независимым предиктором наличия удлинения интервала QTc у пациентов с приобретенным СУИ QT [13]. Более того, R. Lazzerini и соавт. продемонстрировали,



что во время острых инфекций интервал QTc значительно удлинялся, и выздоровление от инфекции приводило к быстрому и значительному укорочению интервала QTc, что в свою очередь коррелировало со снижением уровня ИЛ-6 и ИЛ-1 β [14]. Примечательно, что у этих пациентов экспрессия канала РНК-мессенджера Kir2.1 в кардиомиоцитах была обратно пропорциональна изменениям уровня ИЛ-1 в крови [14].

Кроме того, провоспалительные цитокины могут снижать печеночный метаболизм ряда лекарственных препаратов, напрямую ингибируя цитохром P450, тем самым увеличивая их биодоступность. Исследования *in vitro* показали, что IL-1 β и ФНО значительно снижают экспрессию матричной РНК и/или белка основных изоферментов цитохрома P450 в гепатоцитах человека (в первую очередь CYP3A4) и что эти эффекты значительно восстанавливаются специфическими антицитокиновыми агентами (ИЛ-1Ra, моноклональные антитела к ИЛ-6) [15, 16]. Соответственно, B.M. Wollman и соавт. продемонстрировали, что уровни IL-1 β обратно коррелируют с активностью CYP3A4 у пациентов с ревматоидным артритом [17].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти цитокины значительно подавляют способность пациента метаболизировать субстраты CYP3A, включая препараты, удлиняющие интервал QT, такие как макролиды и азольные противогрибковые препараты и психоактивные препараты [18]. Таким образом, в случае одновременного приема одного или нескольких из этих часто используемых препаратов ожидается, что повышение уровня цитокинов может косвенно усиливать связанный с этим риск СУИ QT и связанных с ним желудочковых нарушений ритма за счет аномального увеличения их биодоступности у пациента.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, в исследование были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и сotalол). Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что связь между воспалительными маркерами и внезапной сердечной смертью может быть по крайней мере частично объяснена более высокой склонностью к развитию лекарственно-индукционного СУИ QT вследствие генетической вариабельности полиморфных вариантов гена IL-1 β .

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang G, Chu H, Zhao N. The Clinical Diagnosis and Management of Long QT Syndrome: Insights from the 2022 ESC Guidelines. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(6):170. doi: 10.31083/j.rcm2406170
2. Antoniou CK, Dilaveris P, Manolakou P, et al. QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? *Eur Cardiol.* 2017;12(2):112–120. doi: 10.15420/ecr.2017:16:1
3. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace.* 2017;19(5):712–721. doi: 10.1093/europace/euw280
4. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf.* 2015;38(10):855–67. doi: 10.1007/s40264-015-0316-6

5. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868–77. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962019. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Dec;5(6):e119–20.
6. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:26. doi: 10.3389/fcvm.2015.00026
7. Lazzerini PE, Abbate A, Boutjdir M, et al. Fir(e)ing the Rhythm: Inflammatory Cytokines and Cardiac Arrhythmias. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(6):728–750. doi: 10.1016/j.jactbs.2022.12.004
8. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(1):63–64. doi: 10.1038/s41572-018-0098-z
9. Wit AL. Afterdepolarizations and triggered activity as a mechanism for clinical arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(8):883–896. doi: 10.1111/pace.13419
10. Capecchi PL, Laghi-Pasini F, El-Sherif N, et al. Autoimmune and inflammatory K⁺channelopathies in cardiac arrhythmias: Clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):1273–1280. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.02.017
11. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2013;10(10):1425–32. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.004
12. Wang J, Wang H, Zhang Y, et al. Impairment of HERG K(+) channel function by tumor necrosis factor-alpha: role of reactive oxygen species as a mediator. *J Biol Chem*. 2004;279(14):13289–92. doi: 10.1074/jbc.C400025200
13. Pisoni CN, Reina S, Arakaki D, et al. Elevated IL-1 β levels in anti-Ro/SSA connective tissue diseases patients with prolonged corrected QTc interval. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):715–20.
14. Lazzerini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, et al. Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on Potassium Channel Expression. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(8):e008627. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008627
15. Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(9):1687–93. doi: 10.1124/dmd.107.015511
16. Mimura H, Kobayashi K, Xu L, et al. Effects of cytokines on CYP3A4 expression and reversal of the effects by anti-cytokine agents in the three-dimensionally cultured human hepatoma cell line FLC-4. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;30(1):105–10. doi: 10.1016/j.dmpk.2014.09.004.
17. Wollmann BM, Syversen SW, Vistnes M, et al. Associations between Cytokine Levels and CYP3A4 Phenotype in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(10):1384–1389. doi: 10.1124/dmd.118.082065
18. White CM. Inflammation Suppresses Patients' Ability to Metabolize Cytochrome P450 Substrate Drugs. *Ann Pharmacother*. 2022;56(7):809–819. doi: 10.1177/10600280211047864



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.6.006>
УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.313.2:577.112]-074



Буквальная Н.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Сывороточная концентрация трансформирующего фактора роста бета-1 у пациентов с артериальной гипертензией и прогрессированием фибрилляции предсердий: результаты проспективного исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.08.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: bukvalnaya1@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить динамику сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) и ее взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) с учетом прогрессирования аритмии.

Материалы и методы. В исследование было включено 59 пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП. Период наблюдения составил 20 [19,0; 25,0] месяцев. Критериями прогрессирования ФП считали переход пароксизмальной формы в персистирующую и постоянную или увеличение частоты и/или длительности эпизодов аритмии. Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиография.

Результаты. В зависимости от клинического течения ретроспективно пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – с прогрессированием ФП ($n=15$), 2-я – без прогрессирования ФП ($n=44$). У пациентов с прогрессированием ФП обнаружено статистически значимое повышение сывороточной концентрации TGF- β 1 ($p=0,01$). Наибольшей силы корреляционная связь обнаружена между исходной концентрацией маркера и объемом левого предсердия (ЛП)/рост² ($r=0,79$, $p=0,0005$) у пациентов группы 1. У пациентов с прогрессированием аритмии прирост сывороточной концентрации TGF- β 1 сопровождался увеличением размеров ЛП (Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/площадь поверхности тела (ППТ) ($r=0,52$, $p=0,047$) и Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/рост² ($r=0,53$, $p=0,043$). Уменьшение размеров ЛП у пациентов без прогрессирования ФП было ассоциировано со снижением сывороточной концентрации TGF- β 1 (Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/ППТ ($r=0,66$, $p=0,0000$) и Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/рост² ($r=0,68$, $p=0,0000$)).

Заключение. Повышение сывороточной концентрации TGF- β 1 ассоциировано с прогрессированием ФП. Уровень маркера и его прирост взаимосвязаны с размерами ЛП и их увеличением при прогрессировании аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, эхокардиографические параметры, левое предсердие, трансформирующий фактор роста β 1

Bukvalnaya N.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Serum Concentration of Transforming Growth Factor Beta 1 in Patients with Arterial Hypertension and Atrial Fibrillation Progression: A Prospective Study Results

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.08.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: bukvalnaya1@mail.ru

Abstract

Purpose. To study changes in the transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) serum levels and its correlation with echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension (AH) and paroxysmal atrial fibrillation (AF), taking into account the progression of arrhythmia.

Materials and methods. The study includes 59 patients with AH and paroxysmal AF. The observation period was 20 [19.0; 25.0] months. Criteria for AF progression included transition from paroxysmal to persistent or permanent forms, or an increase in frequency and/or duration of arrhythmia episodes. TGF- β 1 serum levels were determined by enzyme immunoassay. All patients underwent transthoracic echocardiography.

Results. Depending on the clinical course, patients were retrospectively divided into two groups: Group 1 consisted of patients with AF progression ($n=15$), and Group 2 consisted of patients with no AF progression ($n=44$). Patients with AF progression showed a statistically significant increase in TGF- β 1 serum levels ($p=0.01$). The strongest correlation was found between the initial serum level of TGF- β 1 and the left atrium (LA) volume/height² ($r=0.79$, $p=0.0005$) in Group 1 patients. In patients with arrhythmia progression, the increase in TGF- β 1 serum levels was accompanied by an increase in LA size (Δ TGF- β 1 and Δ LA volume/body surface area (BSA) ($r=0.52$, $p=0.047$), Δ TGF- β 1 and Δ LA volume/height² ($r=0.53$, $p=0.043$). A decrease in LA size in patients with no AF progression was associated with a decrease in TGF- β 1 serum levels (Δ TGF- β 1 and Δ LA volume/BSA ($r=0.66$, $p=0.0000$), Δ TGF- β 1 and Δ LA volume/height² ($r=0.68$, $p=0.0000$)).

Conclusion. Increased TGF- β 1 serum levels are associated with AF progression. The level of the marker and its increase are interrelated with LA size and their enlargement in the case of arrhythmia progression.

Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, echocardiographic parameters, left atrium, transforming growth factor β 1

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является основным независимым фактором риска (ФР) прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Встречаемость АГ у пациентов с данным нарушением ритма варьирует от 60 до 90%, увеличиваясь с возрастом [2]. В исследовании RecordAF (Registry on Cardiac rhythm disORDers assessing



the control of Atrial Fibrillation cohort) АГ увеличивала в 1,5 раза риск прогрессирования ФП после 1-летнего наблюдения (отношение шансов (ОШ) = 1,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,0) [3]. Нагрузка давлением вызывает гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ), что ассоциируется с повышением его ригидности, нарушением диастолического расслабления. Исходом этих изменений является структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП), основными проявлениями которого являются интерстициальный фиброз и дилатация его камеры [4, 5].

Выявление и количественная оценка фиброза ЛП такими методами, как магнитно-резонансная томография (МРТ), эндомиокардальная биопсия, биполярное картирование, может помочь в прогнозировании прогрессирования ФП. В исследовании, выполненном McGann C. et al., была изучена взаимосвязь между выраженностю фиброза ЛП, оцененной с помощью МРТ с отсроченным усилением гадолинием, и рецидивом ФП после катетерной абляции (КА). У пациентов с I (<10%), II (от 10% до 20%), III (20–30%) и IV ($\geq 30\%$) стадиями фиброза рецидив аритмии в течение года был обнаружен в 21%, 29,3%, 33,8% и 71,4% случаев соответственно [6]. Схожие результаты получены в исследовании DECAAF (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation), в котором частота рецидива ФП через 1 год после КА у пациентов с I, II, III и IV стадиями фиброза составила 12%, 31%, 45% и 55% соответственно [7]. На сегодняшний день установлено, что выраженный миокардиальный фиброз ЛП ассоциирован с увеличением размеров его камеры. Так, в российском исследовании выраженност предсердного фиброза у пациентов с ФП коррелировала с расширением полости ЛП ($r=0,37$, $p<0,001$) [8].

Однако верификация фиброза и степени его выраженности вышеперечисленными методами имеет ряд ограничений, вследствие чего они не могут широко использоваться в повседневной клинической практике. Этим объяснен интерес к сывороточным маркерам фиброза. Таким маркером может выступать трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), который является ключевым медиатором, регулирующим пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и продукцию внеклеточного матрикса [9]. По данным проспективного исследования показано, что более высокие уровни TGF- β 1 ассоциированы с распространенным фиброзом ЛП, определенным по данным МРТ, а степень фиброза ЛП влияла на частоту рецидивов у пациентов с ФП [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику сывороточной концентрации TGF- β 1 и ее взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП с учетом прогressирования аритмии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 59 пациентов (29 мужчин, 30 женщин) с АГ и пароксизмальной формой ФП в возрасте 61,0 [58,0; 62,0] года.

Критерии включения в исследование: возраст 45–65 лет, АГ I–II степени, пароксизмальная форма ФП, подписание информированного согласия. Критерии невключения: АГ III степени, симптоматические АГ, клинически значимые формы ишемической болезни сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца,

нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия выше 2 класса по Lown, синдром WPW), проведение КА до включения в исследование, острые воспалительные заболевания, хроническая сердечная недостаточность с функциональным классом II и выше, нарушение функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и ниже, нарушения функции печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2021). У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Обследованным исходно измерялись антропометрические данные, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ и ИМТ по формуле Кетле (кг/м²). Измерялось офисное артериальное давление (АД), подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое.

Количественное определение уровня TGF-β1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human TGF-β1 ELISA Kit Cat. № EH0287 на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN.

Эхокардиографическое исследование сердца (Эхо-КГ) выполнялось трансторакально ультразвуковым аппаратом высокого класса GE Vivid 7 Pro (США) в М- и В-режимах с импульсно-волновой и тканевой допплерографией; фазированным секторным датчиком с частотой 2–4 мГц. Определялся объем ЛП, который в последующем индексировался к площади поверхности тела (ППТ) и росту во второй степени. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) индексировалась к ППТ и росту в степени 2,7.

Показатели, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, изучались с помощью импульсно-волнового доплера по скорости трансмитрального диастолического потока крови. Регистрировали следующие показатели: максимальная скорость трансмитрального кровотока в fazu раннего наполнения (диастолу предсердий) (пик E, м/с), максимальная скорость трансмитрального кровотока в fazu позднего наполнения (систолу предсердий) (пик A, м/с), скорость движения латеральной и перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'_{lat} и e'_{sept} , см/с), максимальная скорость трикуспидальной регургитации (ТР). Рассчитывали усредненную e' (e'_{cp}), отношение E/A, E/ e'_{lat} , E/ e'_{sept} и E/ e'_{cp} .

Характер клинического течения ФП оценивался ретроспективно через 20 [19,0; 25,0] месяцев. Комбинированной конечной точкой определены: 1) трансформация пароксизмальной ФП в персистирующую или постоянную формы; 2) увеличение частоты и/или длительности пароксизмов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 и языка программирования R 4.0. Численные показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Сравнение численных показателей между 2 группами выполнялось при помощи непараметрического статистического U-критерия Манна – Уитни. Сравнение двух зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью критерия Вилкоксона. Категориальные показатели были представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости категорий в группах. Сравнение распределений категорий между группами выполнялось при помощи точного критерия Фишера.

Для оценки связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За 20 [19,0; 25,0] месяцев наблюдения комбинированной конечной точки достигли 15 пациентов (25,4%): у 1 (1,7%) пациента пароксизмальная форма ФП трансформировалась в постоянную, у 2 (3,4%) – в персистирующую, а у 12 (20,3%) – увеличилась частота и/или длительность пароксизмов ФП. В зависимости от клинического течения ФП пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – с прогрессированием ФП,

Таблица 1
Общая характеристика групп обследованных в динамике
Table 1
General characteristics of the study groups

Параметр		Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=44)	p
Возраст, лет	Исходно	61,0 [59,0; 63,0]	60,0 [55,5; 62,0]	>0,05
	Повторно	63,0 [60,0; 66,0]	63,0 [57,5; 65,0]	>0,05
Женский пол, n (%)	Исходно	7 (46,7)	23 (52,3)	>0,05
	Повторно			
Длительность АГ, лет	Исходно	17,0 [12,0; 20,0]	15,0 [11,0; 23,0]	>0,05
	Повторно	19,0 [13,5; 22,0]	17,0 [13,0; 25,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	Исходно	30,9 [28,4; 35,8]	30,8 [28,0; 33,8]	>0,05
	Повторно	31,6 [28,4; 35,9]	30,6 [28,2; 34,6]	>0,05
	Δ	0,0 [-0,6; 1,8]	0,0 [-0,3; 1,1]	>0,05
ОТ, см	Исходно	104,0 [99,0; 113,0]	108,0 [98,5; 111,5]	>0,05
	Повторно	108,0 [101,0; 115,0]	106,5 [98,0; 113,0]	>0,05
	Δ	3,0 [-1,0; 5,0]	-1,0 [-2,0; 2,5]	>0,05
ОБ, см	Исходно	119,0 [108,0; 125,0]	112,0 [109,5; 120,0]	>0,05
	Повторно	119,0 [110,0; 126,0]	114,0 [109,0; 120,0]	>0,05
	Δ	1,0 [-1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	>0,05
ОТ/ОБ	Исходно	0,90 [0,87; 0,92]	0,94 [0,89; 0,98]	0,029
	Повторно	0,90 [0,89; 0,92]	0,95 [0,89; 1,0]	>0,05
	Δ	0,01 [-0,01; 0,02]	0,00 [-0,01; 0,02]	>0,05
САД, мм рт. ст.	Исходно	132,0 [120,0; 140,0]	136,0 [125,5; 140,0]	>0,05
	Повторно	132,0 [120,0; 146,0]	124,0 [120,0; 128,0]*	0,030
	Δ	4,0 [-6,0; 6,0]	-12,0 [-18,0; -3,0]	0,002
ДАД, мм рт. ст.	Исходно	82,0 [80,0; 86,0]	84,5 [80,0; 90,0]	>0,05
	Повторно	82,0 [78,0; 84,0]	78,0 [74,0; 80,0]*	0,016
	Δ	0,0 [-4,0; 2,0]	-8,0 [-10,0; -3,0]	0,003
ЧСС, уд/мин	Исходно	68,0 [60,0; 76,0]	68,0 [64,0; 75,0]	>0,05
	Повторно	64,0 [60,0; 76,0]	68,0 [60,0; 68,0]	>0,05
	Δ	0,0 [-4,0; 4,0]	-3,0 [-8,0; 4,0]	>0,05
Длительность ФП, лет	Исходно	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,0]	>0,05
	Повторно	7,0 [5,0; 10,0]	6,8 [5,0; 10,5]	>0,05

Примечание: * различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными в группе.

Сывороточная концентрация трансформирующего фактора роста бета-1 у пациентов с артериальной гипертензией и прогрессированием фибрилляции предсердий: результаты проспективного исследования

2-я – без прогрессирования ФП. Исходно по основным клиническим, антропометрическим параметрам и частоте пароксизмов ФП в год (2,0 [1,0; 12,0] – в группе 1 и 1,0 [1,0; 4,0] – в группе 2) группы были сопоставимы (табл. 1). Однако при повторном обследовании имелись статистически значимые различия по частоте пароксизмов – 8,0 [3,0; 12,0] (n=12; без учета лиц с персистирующей и постоянной формами ФП) и 1,0 [0,0; 2,0] соответственно ($p=0,0000$). К концу исследования у пациентов без

Таблица 2
Структура принимаемой терапии за период наблюдения

Table 2
Structure of the therapy administered during the observation period

Фармакологическая группа	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=44)		P
	n (%)	Средние дозы, мг/сут	n (%)	Средние дозы, мг/сут	
Антигипертензивная терапия					
и-АПФ, всего	7 (46,7)		22 (50,0)		
Рамиприл	7 (46,7)	5,0 [2,5; 10,0]	22 (50,0)	5,0 [2,5; 10,0]	1,000
БРА, всего	8 (53,3)		22 (50,0)		
Телмисартан	8 (53,3)	40,0 [40,0; 80,0]	22 (50,0)	40,0 [40,0; 80,0]	1,000
БАБ, всего	10 (66,7)		26 (59,1)		
Метопролол	7 (46,7)	50,0 [50,0; 100,0]	15 (34,1)	50,0 [37,5; 50,0]	
Бисопролол	3 (20,0)	5,0 [1,3; 5,0]	10 (22,7)	2,5 [2,5; 5,0]	0,762
Бетаксолол	–	–	1 (2,3)	10,0 [10,0; 10,0]	
АК, всего	6 (40,0)		18 (40,9)		
Амлодипин	5 (33,3)	5,0 [5,0; 10,0]	13 (29,5)	10,0 [5,0; 10,0]	1,000
Лерканидипин	1 (6,7)	10,0 [10,0; 10,0]	4 (9,1)	10,0 [10,0; 10,0]	
Нифедипин		–	1 (2,3)	30,0 [30,0; 30,0]	
Диуретики, всего	3 (20,0)		9 (20,5)		
Гипотиазид	3 (20,0)	12,5 [12,5; 25,0]	5 (11,4)	12,5 [12,5; 12,5]	
Индапамид	–	–	3 (6,8)	2,5 [2,5; 2,5]	1,000
Хлорталидон	–	–	1 (2,3)	25,0 [25,0; 25,0]	
Антикоагулянтная терапия					
Ривароксабан	12 (80,0)	20,0 [20,0; 20,0]	17 (38,6)	20,0 [20,0; 20,0]	
Варфарин	2 (13,3)	5,0 [3,8; 6,3]	2 (4,5)	5,6 [3,8; 7,5]	0,000
Всего	14 (93,3)		19 (43,2)		
Антиаритмическая терапия					
Этализин	4 (26,7)	150,0 [150,0; 150,0]	8 (18,2)	100,0 [100,0; 100,0]	
Пропафенон	4 (26,7)	375,0 [300,0; 450,0]	3 (6,8)	450,0 [300,0; 450,0]	
Соталол	1 (6,7)	160,0 [160,0; 160,0]	2 (4,5)	160,0 [160,0; 160,0]	0,002
Амиодарон	3 (20,0)	200,0 [200,0; 200,0]	1 (2,3)	200,0 [200,0; 200,0]	
Всего	12 (80,0)		14 (31,8)		
Статины					
Аторвастатин	4 (26,7)	10,0 [10,0; 15,0]	9 (20,5)	10,0 [10,0; 10,0]	
Розувастатин	9 (60,0)	5,0 [5,0; 5,0]	16 (36,4)	5,0 [5,0; 10,0]	0,060
Всего	13 (86,7)		25 (56,8)		

Примечание: АК – антагонисты кальция, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК – новые оральные антикоагулянты.



прогрессирования ФП было зарегистрировано статистически значимое снижение как систолического АД (САД) ($p=0,0000$), так и диастолического АД (ДАД) ($p=0,0000$), в то время как у пациентов с прогрессированием ФП достоверного снижения АД не наблюдалось. Регистрация целевого уровня САД <130 мм рт. ст. отмечалась достоверно чаще в группе без прогрессирования ФП (35 пациентов (79,5%) против 7 пациентов (46,7%), $p=0,023$). Статистически значимых различий в достижении целевых уровней ДАД <80 мм рт. ст. обнаружено не было (5 пациентов (33,3%) в группе 1 и 24 (54,5%) – в группе 2, $p=0,233$).

Медикаментозная терапия в изучаемых группах представлена в табл. 2. По антигипертензивной терапии и приему статинов пациенты обеих групп были сопоставимы. Пациенты с прогрессированием ФП достоверно чаще получали антикоагулянтную ($p=0,0007$) и антиаритмическую ($p=0,002$) терапию.

Уровень сывороточной концентрации TGF- $\beta 1$ в группах представлен в табл. 3. Исходно пациенты с различным течением аритмии были сопоставимы по уровню маркера. При повторном обследовании обнаружено статистически значимое различие между группами за счет повышения сывороточной концентрации TGF- $\beta 1$ у пациентов с прогрессированием аритмии ($p=0,01$).

Показатели Эхо-КГ исходно и в динамике представлены в табл. 4. У пациентов группы 1 размеры ЛП были больше по сравнению с группой 2. По параметрам, отражающим ГЛЖ, исходно изучаемые группы были сопоставимы. Однако при повторном обследовании были выявлены статистически значимые различия за счет снижения толщины межжелудочковой перегородки ($p=0,02$), задней стенки ЛЖ ($p=0,003$) ММЛЖ ($p=0,0005$), ММЛЖ/ППТ ($p=0,0005$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($p=0,0008$) только в группе без прогрессирования ФП. Исходные значения конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, КДР ЛЖ/рост были статистически значимо больше у пациентов группы 1, а при повторном обследовании не различались. При включении в исследование по конечно-систолическому размеру и объему группы были сопоставимы, однако при повторном обследовании выявлены статистически значимые различия. У пациентов с прогрессированием ФП наблюдалось ухудшение показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ: увеличение E/e' _{sept} ($p=0,01$), E/e' _{cp} ($p=0,02$), максимальной скорости ТР ($p=0,03$). В группе 2 изменений по аналогичным параметрам не произошло.

Корреляционные связи наибольшей силы были обнаружены между сывороточной концентрацией TGF- $\beta 1$ и размерами ЛП как при включении в исследование, так и при повторном обследовании в обеих группах (табл. 5). Следует отметить, что прирост маркера у пациентов с прогрессированием ФП был ассоциирован с

Таблица 3
Уровень сывороточной концентрации TGF- $\beta 1$ в группах обследованных в динамике
Table 3
Changes in TGF- $\beta 1$ serum levels in the study groups

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=44)	p
TGF- $\beta 1$, пг/мл	Исходно	1842,7 [1609,7; 2041,5]	>0,05
	Повторно	1959,7 [1750,8; 2601,2]*	0,002
	Δ	197,3 [54,1; 425,1]	0,006

Примечание: * различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными в группе.

Таблица 4
Динамика параметров Эхо-КГ в группах обследованных
Table 4
Changes in Echo-CG parameters in the study groups

Параметр		Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=44)	p
Аорта восх., мм	Исходно	39,0 [35,0; 42,0]	35,3 [33,0; 38,0]	0,02
	Повторно	40,0 [36,0; 41,0]	37,0 [34,0; 39,0]*	0,05
	Δ	0,0 [-1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	>0,05
ПЗР ЛП, мм	Исходно	40,0 [38,0; 43,0]	39,0 [36,0; 41,0]	>0,05
	Повторно	40,0 [37,0; 45,0]	38,0 [35,0; 41,5]	>0,05
	Δ	0,0 [-2,0; 4,0]	0,0 [-2,0; 3,0]	>0,05
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	Исходно	36,0 [33,0; 38,0]	31,0 [28,0; 34,5]	0,003
	Повторно	37,0 [34,0; 48,0]	30,5 [26,0; 34,5]	0,0001
	Δ	2,0 [-1,0; 12,0]	-2,0 [-6,0; 2,0]	0,01
Объем ЛП/рост ² , мл/м ²	Исходно	25,0 [22,4; 28,6]	21,2 [19,3; 23,2]	0,001
	Повторно	25,9 [25,3; 32,7]	20,3 [17,6; 24,4]	0,00004
	Δ	1,6 [-0,7; 7,2]	-0,9 [-4,0; 1,4]	0,01
КДР, мм	Исходно	54,0 [51,0; 57,0]	51,0 [47,2; 53,6]	0,03
	Повторно	53,0 [50,0; 55,5]	50,0 [47,0; 52,0]	>0,05
	Δ	-1,0 [-5,0; 1,0]	0,0 [-3,0; 2,0]	>0,05
КДР/рост, см/м	Исходно	3,2 [3,0; 3,3]	3,0 [2,8; 3,1]	0,02
	Повторно	3,0 [2,9; 3,1]	2,9 [2,8; 3,1]	>0,05
	Δ	-0,1 [-0,3; 0,1]	0,0 [-0,2; 0,1]	>0,05
КСР, мм	Исходно	33,5 [31,0; 36,0]	32,0 [29,8; 34,0]	>0,05
	Повторно	33,0 [32,0; 36,0]	32,0 [30,0; 33,0]	0,03
	Δ	0,0 [-1,0; 3,0]	0,0 [-2,0; 2,0]	>0,05
КДО, мл	Исходно	137,0 [114,0; 162]	124,0 [105,0; 138,5]	>0,05
	Повторно	129,0 [104; 149]	117,0 [104,5; 134,0]	>0,05
	Δ	-9,0 [-39,0; 21,0]	-1,5 [-21,0; 16,0]	>0,05
КСО, мл	Исходно	47,0 [39,0; 53,0]	40,5 [34,0; 49,5]	>0,05
	Повторно	43,0 [38,0; 55,0]	36,5 [33,0; 47,0]	0,03
	Δ	-3,0 [-7,0; 10,0]	-0,5 [-7,5; 5,5]	>0,05
УО, мл	Исходно	93,0 [75,0; 108,0]	83,0 [68,5; 95,0]	>0,05
	Повторно	78,0 [66,0; 98,0]	80,0 [72,5; 87,0]	>0,05
	Δ	-18,0 [-34,0; 2,0]	0,0 [-15,0; 12,5]	>0,05
ФВ, %	Исходно	66,0 [64,0; 72,0]	66,5 [64,0; 71,0]	>0,05
	Повторно	63,0 [60,0; 69,0]	67,0 [62,5; 72,0]	>0,05
	Δ	-3,0 [-8,5; 2,0]	1,0 [-4,0; 4,0]	>0,05
ТМЖП, мм	Исходно	11,0 [10,0; 13,0]	12,0 [11,0; 14,0]	>0,05
	Повторно	12,0 [11,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]*	>0,05
	Δ	0,0 [-1,0; 2,0]	-1,0 [-2,8; 0,6]	0,03
ТЗС ЛЖ, мм	Исходно	12,0 [9,0; 12,0]	11,0 [10,0; 13,0]	>0,05
	Повторно	11,0 [10,0; 12,0]	10,0 [10,0; 11,0]*	>0,05
	Δ	-0,5 [-1,0; 0,3]	-1,0 [-1,0; 0,0]	>0,05
ММЛЖ, г	Исходно	229,0 [206,0; 287,0]	236,5 [189,5; 270,5]	>0,05
	Повторно	240,0 [211,0; 276,0]	198,5 [179,5; 234,0]*	0,02
	Δ	0,0 [-34,0; 11,0]	-23,5 [-44,0; -1,0]	>0,05

Окончание таблицы 4

ММЛЖ/ППТ, г/м ²	Исходно	110,0 [97,0; 132,0]	113,0 [94,7; 135,0]	>0,05
	Повторно	116,0 [102,0; 122,0]	99,0 [90,0; 114,4]*	0,04
	Δ	-1,0 [-16,0; 11,0]	-12,0 [-19,3; -1,8]	>0,05
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	Исходно	54,0 [48,9; 57,7]	53,9 [47,3; 68,5]	>0,05
	Повторно	53,1 [49,0; 56,8]	47,7 [43,3; 57,6]*	>0,05
	Δ	0,1 [-8,4; 4,3]	-5,9 [-10,9; -1,0]	>0,05
Пик Е, м/с	Исходно	0,6 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	>0,05
	Повторно	0,8 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,8]	>0,05
	Δ	0,1 [-0,1; 0,3]	0,0 [-0,1; 0,1]	>0,05
Пик А, м/с	Исходно	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,8]	>0,05
	Повторно	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]	>0,05
	Δ	0,0 [-0,1; 0,2]	0,0 [-0,1; 0,1]	>0,05
Е/А	Исходно	0,9 [0,7; 1,1]	1,0 [0,8; 1,2]	>0,05
	Повторно	1,0 [0,8; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	>0,05
	Δ	0,0 [-0,2; 0,3]	-0,1 [-0,2; 0,0]	>0,05
e'_{lat} , см/с	Исходно	9,0 [6,0; 10,9]	10,0 [8,0; 11,0]	>0,05
	Повторно	9,1 [6,7; 10,7]	10,0 [8,5; 11,8]	>0,05
	Δ	0,3 [-2,5; 2,0]	1,0 [-1,4; 2,5]	>0,05
e'_{sept} , см/с	Исходно	6,8 [5,5; 8,0]	6,9 [5,7; 8,7]	>0,05
	Повторно	6,4 [5,5; 7,5]	6,8 [5,6; 8,4]	>0,05
	Δ	-0,5 [-1,8; 2,0]	-0,2 [-1,8; 1,5]	>0,05
E/e'_{lat}	Исходно	7,5 [6,5; 9,0]	7,4 [6,4; 8,2]	>0,05
	Повторно	8,1 [6,0; 11,0]	7,0 [6,0; 8,3]	0,03
	Δ	1,0 [-0,5; 2,0]	-0,3 [-1,4; 0,7]	0,02
E/e'_{sept}	Исходно	10,0 [8,9; 12,0]	10,1 [8,6; 11,3]	>0,05
	Повторно	11,0 [10,0; 13,0]*	10,0 [9,0; 11,0]	0,02
	Δ	1,0 [0,5; 2,0]	-0,2 [-1,1; 0,8]	0,003
E/e'_{cp}	Исходно	8,5 [8,0; 11,0]	8,8 [7,9; 9,5]	>0,05
	Повторно	9,0 [8,5; 12,5]*	8,5 [7,5; 9,6]	0,01
	Δ	1,0 [0,1; 2,5]	-0,2 [-1,2; 0,6]	0,005
Максимальная скорость ТР, м/с	Исходно	2,4 [2,2; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	>0,05
	Повторно	2,5 [2,3; 2,7]*	2,3 [2,2; 2,5]	>0,05
	Δ	0,1 [0,0; 0,1]	0,0 [-0,1; 0,1]	0,04

Примечания: * различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными в группе, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-истолический объем, КСР – конечно-истолический размер, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

увеличением размеров ЛП, в то время как у пациентов без прогрессирования аритмии снижение сывороточной концентрации TGF-β1 сопровождалось уменьшением объема ЛП, индексированного как к ППТ, так и росту в степени 2.

Кроме того, у пациентов группы 1 были обнаружены следующие корреляционные связи: TGF-β1 и КДР/рост ($r=0,55$, $p=0,035$), TGF-β1 и пик Е ($r=0,52$, $p=0,048$) – при включении в исследование; TGF-β1 и E/e'_{sept} ($r=0,53$, $p=0,043$), TGF-β1 и максимальная скорость ТР ($r=0,59$, $p=0,021$) – при повторном обследовании. У пациентов группы 2 имела место отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией маркера и e'_{lat} ($r=-0,34$, $p=0,024$) и положительная корреляционная связь между TGF-β1 и максимальной скоростью ТР ($r=0,33$, $p=0,027$) при повторном обследовании.

Таблица 5

Корреляционные связи между сывороточной концентрацией TGF- β 1 и размерами ЛП

Table 5

Correlations between TGF- β 1 serum levels and left atrium size

Параметры	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=44)	
	r	p	r	p
Исходно				
TGF- β 1 и ПЗР ЛП	0,18	>0,05	0,35	0,021
TGF- β 1 и объем ЛП/ППТ	0,65	0,009	0,31	0,039
TGF- β 1 и объем ЛП/рост ²	0,79	0,0005	0,30	0,046
Повторно				
TGF- β 1 и ПЗР ЛП	0,19	>0,05	0,12	>0,05
TGF- β 1 и объем ЛП/ППТ	0,56	0,032	0,51	0,0004
TGF- β 1 и объем ЛП/рост ²	0,68	0,005	0,47	0,001
Динамика				
Δ TGF- β 1 и Δ ПЗР ЛП	-0,04	>0,05	0,16	>0,05
Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/ППТ	0,52	0,047	0,66	0,0000
Δ TGF- β 1 и Δ объем ЛП/рост ²	0,53	0,043	0,68	0,0000

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам настоящего исследования установлено, что при прогрессировании ФП увеличивается сывороточная концентрация TGF- β 1. В доступных источниках не обнаружено исследований, изучающих влияние динамики данного маркера на рецидивирование аритмии или ее переход в устойчивые формы. Lin X. et al. проанализировали уровень TGF- β 1 у пациентов с АГ с наличием либо отсутствием ФП. Наиболее высокие значения TGF- β 1 были у пациентов с постоянной формой ФП, несколько ниже в группе с пароксизмальной формой ФП, еще ниже у пациентов с АГ без ФП и самый низкий в группе здоровых [11]. Wu C.-H. et al. установили взаимосвязь между сывороточной концентрацией TGF- β 1 до КА и рецидивом ФП у пациентов с непароксизмальными формами аритмии ($34,63 \pm 11,98$ нг/мл против $27,33 \pm 9,81$ нг/мл, $p=0,026$) [12]. Однако у пациентов с пароксизмальной ФП данные ассоциации авторами не были обнаружены ($32,21 \pm 10,41$ нг/мл против $34,04 \pm 12,19$ нг/мл, $p=0,346$) [12].

В нашем исследовании наиболее сильные корреляционные связи установлены между сывороточной концентрацией TGF- β 1 и размерами ЛП. Аналогичные результаты были получены в российском исследовании, выполненном Заславской Е.Л. и др. Так, у пациентов с метаболическим синдромом и ФП была установлена положительная корреляционная связь между уровнем биомаркера и размерами ЛП: TGF- β 1 и ПЗР ЛП ($r=0,232$, $p=0,002$); TGF- β 1 и объем ЛП ($r=0,203$, $p=0,03$) [13]. Однако в исследовании Stancia A.E. et al. продемонстрированы противоположные результаты. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем TGF- β 1 и ПЗР ЛП у пациентов с пароксизмальной ($r=-0,44$, $p=0,006$) и персистирующей формами ФП ($r=-0,51$, $p=0,003$) [14]. А в российском исследовании, выполненном Кочетковым А.И. и др., взаимосвязей между сывороточной концентрацией маркера и размерами ЛП обнаружено не было, но установлена положительная корреляционная связь между уровнем TGF- β 1 и E/E' _{cp} ($p=0,013$, $R^2=0,074$), что согласуется с полученными нами результатами у пациентов с прогрессированием ФП [15].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение сывороточной концентрации TGF- β 1 ассоциировано с прогрессированием ФП. Снижение сывороточной концентрации TGF- β 1 у пациентов без прогрессирования аритмии сопровождалось уменьшением размеров ЛП, то время как у пациентов с прогрессированием ФП прирост маркера был ассоциирован с увеличением аналогичных параметров. Определение сывороточной концентрации TGF- β 1 у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП может иметь значение в качестве дополнительного предиктора увеличения частоты рецидивирования аритмии или перехода ее в устойчивые формы, а также как маркера ремоделирования ЛП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3314–3414. doi: 10.1093/euroheartj/ehae176
2. Ionin V.A., Barashkova E.I., Filatova A.G. et al. Atrial fibrillation in St. Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension.* 2020;26(2):192–201. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201 (In Russian).
3. De Vos C.B., Breithardt G., A Camm J. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012;163(5):887–93. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.015
4. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension on the development and progression of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):138–144. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-138-144 (In Russian).
5. Mollaeva D.D., Mashina T.V., Mrkaev D.V. et al. Modern ultrasound techniques in the assessment of left atrium structural abnormalities in patients with atrial fibrillation. *Creative Cardiology.* 2021;15(1):48–60. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60 (In Russian).
6. McGann C., Akoum N., Patel A. et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):23–30. doi: 10.1161/CIRCEP113.000689
7. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311(5):498–506. doi: 10.1001/jama.2014.3
8. Stukalova O.V., Aparina O.P., Mironova N.A. et al. Left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation according to magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;43:29–37. (In Russian).
9. Babapoor-Farrokhran S., Rasekh R.T., Gill D. et al. How transforming growth factor contributes to atrial fibrillation? *Life Sci.* 2021;266:118823. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118823
10. Canpolat U., Oto A., Hazirolan T. et al. A prospective DE-MRI study evaluating the role of TGF- β 1 in left atrial fibrosis and implications for outcomes of cryoballoon-based catheter ablation: new insights into primary fibrotic atrioventricular myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(3):251–9. doi: 10.1111/jce.12578
11. Lin X., Wu N.Q., Shi Y. et al. Association between transforming growth factor β 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(1):82–87. doi: 10.3109/10641963.2014.913600
12. Wu C.H., Hu Y.F., Chou C.Y. et al. Transforming growth factor- β 1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):10–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.09.016
13. Zaslavskaya E.L., Ionin V.A., Nifontov S.E. et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? *Arterial Hypertension.* 2018;24(3):281–292. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292 (In Russian).
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine.* 2018;103:63–68. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.026
15. Kochetkov A.I., Orlova I.Y., Ostroumovova O.D. et al. Connection between cardiac fibrosis biomarkers and echocardiography parameters in patients with various forms of atrial fibrillation. *Medical Council.* 2024;6:170–179. doi: 10.21518/ms2024-167 (In Russian).



Redha Alwan Hasan Alhashimi, Haider Saadoon Qasim Alhilfi ,
Mohammed Talip Thejeel
College of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

Clinical Patterns and Short-Term Outcomes of Atrial Fibrillation in a Tertiary Cardiac Center: A Retrospective Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Redha Alhashimi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, visualization, writing – original draft and editing; Haider Alhilfi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, software, visualization, writing – original draft and editing; Mohammed Thejeel – conceptualization, investigation, data curation, methodology, validation, visualization, writing – original draft and editing.

The article is published in author's edition.

Submitted: 06.07.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: haider.mcm@uomisan.edu.iq

Abstract

Introduction. Atrial fibrillation (AF) represents the most common cardiac dysrhythmia. AF is closely linked to multiple risk factors, such as hemodynamic stress, left ventricular dysfunction, mitral or tricuspid valve disease, pulmonary or systemic hypertension, myocarditis, atrial ischemia, pericarditis, pulmonary embolism, pneumonia, lung cancer, and hypothermia. Alcohol and drug use; hyperthyroidism; diabetes; pheochromocytoma; subarachnoid hemorrhage; stroke; family history of AF; anemia and chronic kidney disease.

Purpose. To study the causes of AF pattern in Maysan province.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study in the cardiac diseases and surgery center in Maysan for a period of one year from February 2023 till February 2024, the study involved 50 cases of AF.

Results. Patients mean age was (53.6 ± 19.5) years, (58%) of sample are above the age of 50 years and of male gender, 21 patients (48%) were females. Permanent AF was the most common type (68%). AF was controlled by DC cardioversion in 35 patients (70%). Ischemia was the most common known etiology to AF with 19 patients (38%).

Conclusion. AF was prevalent among individuals aged over 40 years. A study with further follow up to estimate the percentage of patients with AF who develop left atrial enlargement and further studies with longer time period and multicentric approach to provide sufficient evidence about the endpoint of left atrium enlargement a predictor of prognosis and mortality in patients with AF.

Keywords: atrial fibrillation, arrhythmia, coronary artery disease, echo, left ventricular dysfunction



Редха Альван Хасан Альхашими, Хайдер Саадун Касим Альхилфи

Мохаммед Талип Теджил

Медицинский колледж, Университет Мисана, Мисан, Ирак

Клинические проявления и краткосрочные результаты лечения фибрилляции предсердий в кардиологическом центре третьего уровня: ретроспективное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Редха Альван Хасан Альхашими – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Хайдер Саадун Касим Альхилфи – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, программное обеспечение, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Мохаммед Талип Теджил – концепция, проведение исследований, обработка данных, методология, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 06.07.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: haider.mcm@uomisan.edu.iq

Резюме

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма. ФП тесно связана с множеством факторов риска, таких как гемодинамический стресс, дисфункция левого желудочка, заболевания митрального или трикуспидального клапана, легочная или системная гипертензия, миокардит, ишемия предсердий, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, рак легкого и гипотермия. Употребление алкоголя и наркотиков, гипертрофия, диабет, феохромоцитома, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, наследственная предрасположенность к ФП, анемия и хроническая болезнь почек также являются факторами риска возникновения ФП.

Цель. Исследовать причины возникновения и клинические проявления ФП в провинции Майсан (Ирак).

Материалы и методы. Ретроспективное кросс-секционное исследование проводили в Центре сердечно-сосудистой хирургии в Майсане в течение одного года, в период с февраля 2023 по февраль 2024 г. В исследовании приняли участие 50 пациентов с ФП.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $53,6 \pm 19,5$ года, 58% испытуемых были мужчинами старше 50 лет, женщин было 21 (48%). Наиболее часто встречалась устойчивая ФП (68%). ФП купировали с помощью электрокардиоверсии у 35 пациентов (70%). Ишемия была наиболее распространенной известной этиологией ФП (у 19 пациентов (38%)).

Заключение. ФП преобладала среди лиц старше 40 лет. Необходимы дальнейшие исследования с последующим наблюдением для установления процента пациентов с ФП, у которых развилась гипертрофия левого предсердия, а также дополнительные исследования с более длительным периодом наблюдения и многоцентровым подходом для получения достоверных доказательств того, что увеличение левого предсердия является предиктором прогноза и смертности у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аритмия, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, дисфункция левого желудочка

■ INTRODUCTION

No matter how symptomatic or how quickly it resolves, the first identifiable episode is what is used to categorize atrial fibrillation (AF). A group of specialists from the ACC, AHA, and HRS have come up with guidelines for the treatment of AF that suggest classifying the condition into three distinct patterns [1]. Thyrotoxicosis, electrolyte imbalances, and acute ethanol intoxication are examples of reversible causes of AF that are not related to this categorization paradigm. Acute pulmonary illness, pericarditis, sepsis, AF, acute myocardial infarction, and cardiac surgery are all considered separate entities in clinical practice [2].

Hemodynamic stress due to mitral or tricuspid valve disease, left ventricular dysfunction, systemic or pulmonary hypertension, and other conditions are among the many risk factors linked to AF [3]. Myocarditis, pericarditis, atrial ischemia, pneumonia, hypothermia, lung cancer, and pulmonary embolism are some of the additional associated conditions. Important considerations include hyperthyroidism, diabetes, pheochromocytoma, subarachnoid hemorrhage, and stroke, in addition to substance usage (including drugs and alcohol). An additional risk factor includes a history of AF, anemia, or chronic renal illness in the family.

If abnormal cardiac rhythms detected by auscultation are indicative of AF, a 12-lead electrocardiogram (ECG) should be conducted. An irregularly irregular narrow complex tachycardia is shown on the ECG [4]. The QRS complexes could show signs of enlargement. It is crucial to keep an eye on electrocardiographic signs of related heart problems, such as pre-excitation and left ventricular hypertrophy (LVH) [5–7].

Guidelines for cardioversion of AF (AF) were issued in 2014 by the Heart Rhythm Society (HRS), the American Heart Association (AHA), and the American College of Cardiology (ACC) [8]. For individuals suffering from nonvalvular AF (AF), the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and Heart Rhythm Society (HRS) have issued 2014 recommendations on anticoagulation [9].

AF (AF) catheter ablation and surgical procedures attempt to remove AF-related substrates and/or eliminate AF-related triggers. Radiofrequency ablation and mapping of AF is an intricate process. The cardiac electrophysiologist's level of skill and the specific features of AF dictate the method(s) used [10].

Ablation treatments that target the pulmonary veins are helpful in ending paroxysmal AF, which often occurs from triggered or ectopic activity inside these veins. There is a lower success rate in terminating persistent AF (AF) with ablation compared to paroxysmal AF because of the need to thoroughly map and ablate the atrial tissue for triggering foci and re-entry circuits [11].

Roux et al. found that anti-arrhythmic drug treatment for six weeks after ablation of paroxysmal AF was well tolerated, significantly reducing the incidence of clinically significant atrial arrhythmias and the need for cardioversion or hospital admission during this period. Class IC agents were the primary therapeutic strategy, with sotalol being the most commonly prescribed medication in cases of left ventricular dysfunction or coronary



artery disease. The measured outcomes included atrial arrhythmias lasting more than 24 hours, those associated with severe symptoms requiring hospitalization, cardioversion, or changes in antiarrhythmic drug therapy, and intolerance to antiarrhythmic medications resulting in discontinuation [12].

Modification of the atrioventricular (AV) node may provide an alternative treatment for patients with persistent AF (AF) who demonstrate an uncontrolled ventricular response despite rigorous medical management. Catheter ablation of the atrioventricular junction leads to a permanent interruption of conduction between the atria and ventricles [13].

A permanent ventricular pacemaker is indicated due to the presence of permanent AV block. AF may persist; however, the pacemaker modulates the ventricular response. The risk of thromboembolism persists, requiring ongoing anticoagulation for patients; however, most report relief from symptoms. During the first 1-3 months, the pacing rate should be maintained between 80 and 90 beats per minute to reduce the risk of torsade de pointes, which may arise from slow ventricular rates and early after-depolarizations. In patients with ventricular dysfunction, defined by a left ventricular ejection fraction below 50% and necessitating permanent ventricular pacing, the indication for a biventricular device may arise [14].

Evidence indicates improvements in left ventricular size and function, functional class, and quality-of-life scores [15].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To study the causes of AF pattern in Maysan province.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design

A retrospective cross-sectional study was conducted in the cardiac diseases and cardiac surgery center for a period of one year from February 2023 till February 2024, data collection continued for 3 months after approval of the research proposal was gained by the Arab Board of health specializations / local Council of medicine / Iraq. The study included 300 patients that were admitted to the center for various reasons for a period of 3 months, all of them had undergone various investigations including ECG to confirm the presence of AF, 50 patients had AF, the other 250 cases without AF were excluded from further analysis.

Data collection

Following the acquisition of informed consent from all participating patients, the researcher commenced data entry into a pre-structured paper questionnaire that encompassed the subsequent elements:

1. Patients demographic data of Age, Gender, Residency and marital status.
2. Past medical history: history of AF, method of control, drugs history and any history of risk factors and associated comorbidities including: hypertension, ischemic heart disease, cardiomyopathy, thyrotoxicosis, pulmonary hypertension and dyslipidemia.

Laboratory examinations were conducted on the patients, including testing for thyroid function, serum electrolytes, and random blood sugar (RBS). Additional imaging modalities included chest X-ray, 12-lead electrocardiography, and echocardiography.

Electrocardiogram

In order to detect AF, all patients had a conventional 12-lead ECG recorded. When the ECG reveals irregular or undulating baseline, fibrillatory 'F' waves, fluctuating R-R intervals, and no P-waves, it is considered a definitive diagnosis of AF. All fifty patients diagnosed with AF had their ECG results recorded on paper.

Chest X-ray

The patient underwent a chest X-ray with a postero-anterior (PA) view to look for signs of left atrial enlargement, cardiomegaly, and pulmonary congestion.

Echocardiography

Every single occurrence of echocardiography followed the protocols set out by the American Society of Echocardiography. In order to diagnose AF, pulmonary hypertension, dilated cardiomyopathy, and any underlying structural heart disease, echocardiography was used. The next step was to transform the data into an Excel file and send it off for statistical analysis.

Statistical analysis

Version 24 of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis of the data. Common statistical tools used to display the data were percentages, means, standard deviations, and frequencies. Using the student's t-test, paired t-test, ANOVA, and chi-square test, we determined if there were statistically significant differences among the different means of the quantitative data. Under the criteria of [16–20], a P value below 0.05 was considered statistically significant.

■ RESULTS

The study included 50 patients with AF their mean age was 53.6 ± 19.5 years, 58% of the study sample are above the age of 50 years and of male gender, 21 patients (48%) were females. Most of them (64%) live in urban areas with 32 patients and the other 18 patients (36%) live in rural distinct. Most of the patients are married (76%) with 38 patients, 3 patients are single (6%) and 9 patients are divorced or widowed (18%) (Table 1).

Permanent AF was the most common type (68%) with 34 patients having it, followed by persistent type (22%) 11 patients and paroxysmal with 5 patients (10%). AF was controlled by DC cardioversion in 35 patients (70%), cardiac ablation has been done in 6 patients (12%) to controls AF, and only 9 patients (18%) restricted to medical treatment (Table 2).

Electrocardiograms (ECGs) were performed on all patients to confirm the diagnosis of AF, with the absence of P waves and irregular R-R intervals observed in 100% of cases. Thirty-two patients, representing 64%, exhibited coarse fibrillatory waves, the other 18 patients (36%) had fine fibrillatory waves. Left ventricular hypertrophy was present in 8 patients (16%) while right ventricular hypertrophy was more common with 12 patients (24%). Left axis deviation was found in 6 patients (12%) and right axis deviation in 13 patients (26%). Ischemic change was present in 10 patients (20%), myocardial infarction combined AF in 12 patients (24%) (Table 3).

AP chest X-ray was done to all the patients to detect AF associated radiological signs, cardiomegaly was found in 34 patient (68%), left atrium enlargement in 26 patients (52%) and pulmonary congestion in 8 patients (16%), chest X-ray was relatively normal in 15 patients (30%) (Table 4).



Table 1
Demographic characteristics of the study sample

Variable		No.	%
Age (years)	Mean±SD	53.6±19.5	
	≤20	1	2
	20–30	3	6
	31–40	6	12
	41–50	11	22
	51–60	15	30
	>60	14	28
Gender	Males	29	58
	Females	21	42
Residency	Urban	32	64
	Rural	18	36
Marital status	Single	3	6
	Married	38	76
	Divorced /widowed	9	18

Table 2
AF variables of the patients

Variables		No.	%
AF type	Paroxysmal	5	10
	Persistent	11	22
	Permanent	34	68
Control	DC	35	70
	Ablation	6	12
	Medications	9	18

Table 3
Electrocardiogram findings in patient with AF

ECG findings	No.	%
Absent P-wave	50	100
Irregular R-R interval	50	100
Coarse Fibrillatory waves	32	64
Fine fibrillatory waves	18	36
Left ventricular hypertrophy	8	16
Right ventricular hypertrophy	12	24
Left axis deviation	6	12
Right axis deviation	13	26
Ischemic changes	10	20
Myocardial infarction changes	12	24

Table 4
X-ray Chest findings in AF patients

Chest X-ray findings	No.	%
Cardiomegaly	34	68
Left atria enlarged	26	52
Pulmonary congestion	8	16
Normal	15	30

Table 5
AF etiology among the study participants

Causes of AF	No.	%
IHD	19	38
Hypertension	15	30
Cardiomyopathy	6	12
Pulmonary hypertension	4	8
Thyrotoxicosis	2	4
Dyslipidemia	1	2
Lone AF	3	6

Ischemia was the most common known etiology to AF with 19 patients (38%) having a history of IHD, hypertension was the followed communist associated comorbidity with 15 patients (30%), cardiomyopathy was found in 6 patients (12%), pulmonary hypertension induced AF was diagnosed in 4 patients (8%), thyrotoxicosis in 2 patients (4%), dyslipidaemia was the only cause in one patient (2%), no known etiology was found in 3 patients (6%) (Table 5).

■ DISCUSSION

The current study found that the average age of the participants was 53.6 ± 19.5 years, with 58% of the participants being over the age of 50. Previous research has shown that age is a significant risk factor for AF, with older participants being more likely to experience the condition, and younger participants appearing to be protected from stressors and conditions that can increase the risk of AF. Nevertheless, the exact chemical processes that underlie this correlation are still not well understood [21].

Similar to other risk factors for cardiovascular disease, men were more prevalent than women (58% vs. 42%). Although AF (AF) is more often linked to men, a study conducted by Michelena HI et al. found that women with AF had a greater mortality rate than men with AF. In addition, the risk of stroke is higher in women with AF than in males. Women suffering from AF can greatly benefit from anticoagulation treatment. Taking warfarin carries a considerable risk of bleeding, however this risk is not different for men and women. AF symptoms are more common in women than in males, and when antiarrhythmic medicine is used as part of a rhythm-control approach, the results are worse for women. Sotalol and dofetilide increase the risk of torsade de pointes in women, while antiarrhythmic drugs increase the risk of bradyarrhythmias in women [22].

The majority of cases of AF are controlled by diaphragmatic cardioversion (DC), which accounts for 70% of cases. However, a large-scale randomized clinical trial conducted by Mogensen et al. on 15,415 patients admitted to the emergency department revealed that paroxysmal AF was the most common type, present in 1,645 patients (30.0%). This finding may be due to the fact that the trial was carried out in a tertiary cardiac center, where patients with new-onset AF are typically admitted to the ED and managed with medication before being discharged home. Patients who experience resistance to medication or DC are referred to the cardiac center for conversion to DC and further management with medication or ablation. As a result, the current study sample may not be representative of the various types of AF [23].



Several studies have shown that AF and heart failure (HF) coexist and share risk factors. For example, a study by Prabhu et al. found that up to 30% of patients with AF [24]. The higher percentage observed in the current study is also explained in the same way. The study sample is based on cases that were not controlled at the emergency room and referred to a cardiology center. The researchers Smit et al. looked at how patients' AF and heart failure episodes unfolded. For this study, researchers looked at two groups: one that had AF before or at the same time as heart failure ("AF first"), and another that had heart failure first ("heart failure first"). Most patients hospitalized for both diseases previously suffered AF before heart failure, according to the study. In comparison to individuals whose heart failure occurred before AF, these patients often had a better prognosis [25].

AF is most commonly caused by ischemic heart disease (38% of cases), according to the present study. Afterwards, 30% of patients developed hypertension, 12% had cardiomyopathy, and 8% developed pulmonary hypertension. A research done by Pedersen et al. on 3587 patients similarly indicated that IHD is the most prevalent cause of AF, notably in western nations [26]. Thyrotoxicosis and dyslipidaemia were detected in 4% of patients, whereas lone AF occurred in 6% of patients. While hypertension was identified as the leading cause of AF in a research by Verbiest-van et al., it was followed by coronary artery disease (16.6%) and cardiomyopathy (15.3%). One quarter of women and eight percent of men cited rheumatic heart disease as the reason [27].

In 38 patients (54.28% of the total), rheumatic heart disease was identified as the leading cause of AF in an Indian investigation by Eromosele et al. Possible explanations for the contradictory results include differences in illness prevalence among regions. Despite the widespread use of antibiotics, the prevalence of rheumatic fever has decreased in Iraq, making rheumatic heart disease the leading cause of cardiac problems in the country (22% to 50% of all cardiac cases) [28].

■ CONCLUSIONS

The most frequent kind of AF (AF), which is permanent and more common in males, was AF, which was most common in those older than 40. Left atrial enlargement is a predictor of prognosis and mortality in patients with AF; extra research with longer time periods and a multicentric approach is needed to determine the percentage of patients with AF who develop this endpoint.

■ REFERENCES

1. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With AF: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104–132.
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of AF: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149(1):e1–e156.
3. Eckstein J, Renner A, Zittermann A, et al. Impact of left atrial appendage fibrosis on AF in patients following coronary bypass surgery. *Clin Cardiol.* 2022;45(10):1029–1035.
4. Ahmed N, Zhu Y. Early Detection of AF Based on ECG Signals. *Bioengineering (Basel).* 2020;7(1):16.
5. Sadr N, Jayawardhana M, Pham TT, et al. A low-complexity algorithm for detection of AF using an ECG. *Physiol Meas.* 2018;39(6):064003.
6. German DM, Kabir MM, Dewland TA, et al. AF Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):20–9.
7. Feickert S, Ancony G, Ince H, et al. Routine Transesophageal Echocardiography in AF Before Electrical Cardioversion to Detect Left Atrial Thrombosis and Echocontrast. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(3):2364.
8. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of AF: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(1):109–279.

Clinical Patterns and Short-Term Outcomes of Atrial Fibrillation in a Tertiary Cardiac Center: A Retrospective Study

9. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with AF: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1–76.
10. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, et al. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for AF. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(4):1044–51.
11. Rottner L, Bellmann B, Lin T, et al. Catheter Ablation of AF: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol Ther.* 2020;9(1):45–58.
12. Schleberger R, Metzner A, Kuck KH, et al. Antiarrhythmic drug therapy after catheter ablation for AF—Insights from the German Ablation Registry. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(6):e00880.
13. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in AF: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):661–7.
14. Semmler V, von Krogh F, Haller B, et al. The incidence, indications and predictors of acute pacemaker implantation after ablation of persistent AF. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(6):651–659.
15. Rodriguez-Mañero M, Pujol Salvador C, Martínez-Sande L, et al. Two-Year Follow-up in AF Patients Referred for Catheter Ablation of the Atrioventricular Node. *J Atr Fibrillation.* 2014;6(5):911.
16. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, et al. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(2):222–230.
17. Jabber IA, Abdulla AS, Alhilfi HSQ. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on vitamin D and calcium levels in pre and postmenopausal women with hormone positive HER2 neu negative breast cancer. *Oncologia i Radioterapia.* 2022;16(9):1–7.
18. Alhilfi HSQ. Misian Men, are or aren't a Prostatic Adenocarcinoma? *ASM Science Journal.* 2021;14:1–4.
19. Al-Yassiry MM, Alorabi FK, Alhilfi HSQ. Teaching-learning styles & aids student's preferences among first year undergraduate medical students in the college of medicine, university of Missan, Iraq. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology.* 2021;15(1):1346–1353.
20. Alhilfi HSQ, Almohammadi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *J Coloproctol (RIO J).* 2019;9:159–62.
21. Laredo M, Waldmann V, Khairy P, Nattel S. Age as a Critical Determinant of AF: A Two-sided Relationship. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1396–1406.
22. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, et al. Gender in AF: Ten years later. *Gend Med.* 2010;7(3):206–17.
23. Mogenesen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of AF and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2490–2500.
24. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. AF and Heart Failure – Cause or Effect? *Heart Lung Circ.* 2017;26(9):967–974.
25. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether AF or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(9):1030–40.
26. Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T, et al; DIAMOND study group investigators. AF, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2866–70.
27. Verbiest-van Gurp N, Uittenbogaart SB, van de Moosdijk SCM, et al. How is AF detected in everyday healthcare? Results of a Dutch cohort study. *Neth Heart J.* 2023;31(2):76–82.
28. Eromosele OB, Shapira-Daniels A, Yuan A, et al. The association of exhaled carbon monoxide with AF and left atrial size in the Framingham Heart Study. *Am Heart J Plus.* 2024;45:100439.



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.008>



Вайханская Т.Г.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Концепция «горячей фазы» как клинической воспалительной манифестации повреждения миокарда при генетической кардиомиопатии: литературный обзор и клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: пациентка подписала добровольное информированное согласие на анонимное опубликование ее данных в медицинском издании.

Подана: 27.05.2025

Принята: 12.09.2025

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Введение. Новый термин «горячие фазы генетических кардиомиопатий» принят для характеристики эпизодов повреждения миокарда с воспалительным компонентом, которые являются сложными клиническими проявлениями аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) и недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (НДКМП ЛЖ) со специфическими симптомами – острой болью в груди, повышением сердечных тропонинов (при отсутствии коронарной обструкции) и желудочковыми аритмиями. Эти эпизоды клинически проявляются как симптомы острого миокардита, чаще встречаются у молодых пациентов, сопряжены с повышенным риском жизнеопасных аритмий и прогрессированием заболевания.

Цель. Анализ современного состояния проблемы патофизиологии, диагностики и тактики лечения «горячих фаз» генетических кардиомиопатий.

Материалы и методы. Осуществлен поиск литературы и анализ результатов когортных и многоцентровых исследований «горячих фаз» воспаления миокарда у пациентов с генетически детерминированной кардиомиопатией.

Результаты. «Горячие фазы» АКМП связаны с генетическими мутациями в генах десмоплакина (DSP), плакофилина-2 (PKP2), плакоглобина (JUP), десмоколлина-2 (DSC2) и десмоглена-2 (DSG2), кодирующих синтез соответствующих десмосомных белков, и в некоторых недесмосомных генах (DMD, BAG3, RBM20, PLN, FLNC, DES, LMNA), ассоциированных с НДКМП ЛЖ. Диагностической проблемой является сложная дифференциация «горячих фаз» от изолированного острого миокардита, что требует применения мультимодального подхода с использованием магнитно-резонансной и/или ядерной томографии, эндомиокардиальной биопсии и генотипирования. Новые методы терапии с применением иммуносупрессивных и таргетных противовоспалительных средств показывают многообещающие результаты в лечении эпизодов «горячих фаз» АКМП. В качестве доказательства сложной диагностики и непростого выбора тактики лечения в статье представлен клинический случай семейной ламинопатии с манифестацией НДКМП ЛЖ, ассоциированной с новой мутацией LMNA, у probanda с симптомами «горячей фазы» и брадиаритмическим синдромом.

Заключение. «Горячие фазы» АКМП связаны со значительным риском аритмий и прогрессированием заболевания, что требует комплексного диагностического подхода и специфической терапии, однако необходимы дальнейшие молекулярные исследования с целью поиска новых таргетных средств для лечения и улучшения прогноза.

Ключевые слова: «горячие фазы», генетическая кардиомиопатия, миокардит, воспаление, десмоплакин, десмосома, ламин A/C

Vaikhanskaya T.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Concept of "Hot Phase" as a Clinical Inflammatory Manifestation of Myocardial Injury in Genetic Cardiomyopathy: A Literature Review and a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: the patient signed a voluntary informed consent for anonymous publication of her data in a medical journal.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 12.09.2025

Contacts: tat_vaikh@mail.ru

Abstract

Introduction. The new term "hot phases" of genetic cardiomyopathies is adopted to characterize episodes of myocardial injury with an inflammatory component, which are complicated clinical manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) and non-dilated left ventricular cardiomyopathy (NDLVC) with specific symptoms such as acute chest pain, increased cardiac troponins (in the absence of coronary obstruction), and ventricular arrhythmias. These episodes are clinically manifested as acute myocarditis-like symptoms; they are more common in young patients, and are associated with an increased risk of life-threatening arrhythmias and disease progression.

Purpose. To analyze the current state of the pathophysiology, diagnostics and treatment tactics of "hot phases" of genetic cardiomyopathies.

Materials and methods. A literature search and analysis of cohort and multicenter studies of "hot phases" of myocardial inflammation results in patients with genetically determined cardiomyopathy were performed.

Results. "Hot phases" of ACM are associated with genetic mutations in the genes of desmoplakin (DSP), plakophilin-2 (PKP2), plakoglobin (JUP), desmocollin-2 (DSC2) and desmoglein-2 (DSG2), encoding the synthesis of the corresponding desmosomal proteins, and in some non-desmosomal genes (DMD, BAG3, RBM20, PLN, FLNC, DES, LMNA) associated with NDLVC. The diagnostic challenge is a complicated differentiation between "hot phases" and isolated acute myocarditis, which requires a multimodal approach using magnetic resonance and/or nuclear tomography, endomyocardial biopsy and genotyping. New therapies using immunosuppressive and targeted anti-inflammatory agents show



promising results in the treatment of episodes of "hot phases" of ACM. As evidence of complicated diagnostics and difficulties in choosing therapy, the article presents a clinical case of familial laminopathy with NDLVC manifestation associated with a new LMNA mutation in a proband with "hot phase" symptoms and bradyarrhythmia syndrome.

Conclusion. "Hot phases" of ACM are associated with significant arrhythmic risk and disease progression, which requires a comprehensive diagnostic approach and specific therapy; however, further molecular studies are required to find new targeted treatments and improve the prognosis.

Keywords: "hot phases", genetic cardiomyopathy, myocarditis, inflammation, desmoplakin, desmosome, lamine A/C

■ ВВЕДЕНИЕ

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда инфекционного, токсического, аллергического (в том числе лекарственного) и аутоиммунного генеза с широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, которые могут купироваться спонтанно, до псевдокоронарного синдрома и сердечной недостаточности (вплоть до кардиогенного шока), жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. Известно, что в 10–30% случаев миокардиты могут прогрессировать с формированием синдрома хронической сердечной недостаточности (СН) и исходом в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [1, 2]. Стремительные технологические достижения в секвенировании ДНК, биоинформатике, геномике и протеомике, мультимодальных методах прецизионной сердечной визуализации привели к ошеломляющим открытиям в области молекулярно-биологических механизмов патогенеза кардиомиопатий (КМП) и новым возможностям таргетной генетической терапии, однако, как следствие, инициировали новую генерацию множества связанных с этим прогрессом проблем. Одной из таких проблем является сложность диагностики сопутствующего «стерильного миокардита» у лиц с генетическими вариантами КМП и недостаточно изученные патофизиологические взаимосвязи между КМП и миокардитом. Так, известно, что эти нозологии перекрываются в 22–40% случаев аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) – заболевания, которое характеризуется прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда с поражением как правого (аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия – АПЖК), так и левого (аритмогенная левожелудочковая кардиомиопатия – АЛЖК) или обоих желудочков (бивентрикулярная АКМП) [3]. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) 2023 г. по диагностике и лечению КМП, установлены definizioni для нового фенотипа КМП – недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (НДКМП ЛЖ), который критериально и клинически соответствует фенотипу леводоминантной формы АКМП – АЛЖК, но с отличительным признаком, характеризующим нормальный объем левого желудочка (ЛЖ) [4]. Общей клинической тенденцией, объединяющей все перечисленные варианты АКМП, является предрасположенность пациентов к жизнеопасным желудочковым аритмиям, ВСС и прогрессирующей СН [5].

Однако в исследованиях последнего десятилетия выявлена новая тенденция – связь дебюта АКМП с клиническими проявлениями, характерными для миокардита;

было отмечено, что АКМП может манифестировать в виде так называемой активной «горячей фазы», которая проявляется болью в груди, аритмией и повышением сердечных тропонинов (при отсутствии стенозирующего коронарного атеросклероза) [6, 7]. Такие эпизоды наблюдаются преимущественно у молодых пациентов, эти события особенно значимы, поскольку они связаны с острым ухудшением клинической ситуации и значительным увеличением риска желудочковых тахиаритмий [7]. Большое фенотипическое сходство между этими состояниями открыло ящик Пандоры научных дискуссий о том, развивается ли АКМП вследствие воспаления миокарда или воспаление является вторичным механизмом дезадаптивного иммуномодулирующего ответа с участием генов АКМП, кодирующих цитокины. Получены определенные доказательства того, что воспаление может усугублять вызванное физической нагрузкой повреждение десмосом у генетически предрасположенных пациентов. Среди других драйверов и модуляторов фенотипа воспаление в ответ на вирусную инфекцию и иммунные триггеры рассматриваются как факторы, усугубляющие повреждение и некроз кардиомиоцитов. Эта теория подтверждается многочисленными доказательствами, включающими: 1) наличие гистологических признаков воспаления в 30–67% сердечных образцов АКМП, чаще всего воспалительных инфильтратов с участием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов (реже тучных клеток, макрофагов и гистиоцитов) в областях фиброзно-жирового замещения [7, 8]; 2) обнаружение различных кардиотропных вирусов в спорадических случаях АПЖК; 3) повышение антидесмоглеина-2, антикардиальных и антиинтеркалированных дисковых аутоантител; 4) тот факт, что до 76% пациентов с АПЖК имеют гистологические критерии активного миокардита. С другой стороны, фиброзно-жировое замещение не является характерным патологическим признаком миокардита [2, 8–10].

Дифференциальная диагностика между активной «горячей фазой» АКМП с миокардитоподобными признаками (одышка, боль в груди, повышенный уровень тропонина, изменения на ЭКГ) и классическим острым миокардитом является сложной задачей, требующей применения мультимодального подхода с использованием магнитно-резонансной и/или ядерной томографии, эндомиокардиальной биопсии и генотипирования. Хотя роль воспаления / иммунного ответа при АКМП не совсем ясна, воспаление как движущая сила фенотипа и потенциальная цель для таргетной терапии с учетом молекулярных механизмов требует дальнейших трансляционных и клинических исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение и анализ когортных и многоцентровых исследований «горячих фаз» генетических КМП, изучение их предполагаемой патофизиологической основы, клинического и диагностического значения, новых терапевтических целей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск научной литературы (глубина 15 лет) и анализ результатов клинических и молекулярных исследований «горячих фаз» у пациентов с генетической причиной КМП. Поиск и отбор публикаций по исследованиям, включающим изучение генетических причин миокардита и патофизиологии «горячих фаз» генетической КМП, проводились по трем базам данных в период с 2010 по 2025 г.: Kokrakovskaya библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>),



база данных рецензируемой научной литературы Scopus (<https://www.elsevier.com/products/scopus/data>) и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), а также с помощью введения поисковых запросов в поисковой системе Google Scholar и ResearchGate с использованием ключевых слов: "hot phases" cardiomyopathy; myocarditis; genetic landscape of myocarditis; cardiomyopathy associated genes in acute myocarditis; cardiomyopathy associated genes in "hot phases" inflammation; acute myocarditis associated with desmosomal gene variants; acute myocarditis associated with non-desmosomal gene variants. Таким образом, был проведен анализ 97 статей, на основе которых был сформирован список из 58 публикаций по теме настоящего обзора.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Патофизиология «горячих фаз» при аритмогенной кардиомиопатии

Патофизиология АКМП довольно сложна и включает множественные цитомолекулярные нарушения сигнальных путей, такие как перераспределение плакоглобина, ремоделирование щелевых контактов, апоптоз миокарда и высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов [5–7].

Результаты исследований последних лет демонстрируют сложные механизмы взаимодействия генетических, воспалительных и иммунных факторов патогенеза «горячих фаз» КМП. У пациентов с генетической КМП мутации сохраняются на протяжении всей жизни, что позволяет предположить, что дополнительные внешние стресс-факторы способствуют проявлению «горячих фаз» воспаления, которые гистопатологически характеризуются некрозом миокарда и лимфоцитарной инфильтрацией. Эпизоды миокардита могут быть спровоцированы различными триггерами, включающими интенсивную физическую нагрузку, вирусные инфекции и аутоиммунные нарушения. Генетически измененный миокард (при определенных мутациях, чаще в генах десмосомы) в большей степени подвержен присоединению воспалительного компонента, кроме того, воспаление миокарда может являться триггером для реализации аномальной генетической программы кардиомиоцитов (апоптоз, фиброз).

Генетический фон

Впервые признаки воспаления сердца были визуализированы у носителей мутаций в гене DSP с помощью позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ); такой воспалительный паттерн был назван «стерильным» миокардитподобным синдромом, или «горячей фазой» АКМП. Значительная роль генетики в патогенезе острого миокардита и воспалительной КМП была определена в нескольких исследованиях: в многоцентровом исследовании A. Lota et al. (2022) генетические варианты в генах, связанных с КМП, были описаны у 8% пациентов с острым миокардитом по сравнению с <1% здоровых лиц контрольной группы [8]. Кроме того, широкая распространенность вариантов усечения титина (TTNtv) была обнаружена у пациентов с подтвержденным (по данным биопсии) лимфоцитарным миокардитом [9]. У пациентов с леводоминантным фенотипом АКМП и наличием мутаций в генах DMD, DSP, FLNC, PLN, LMNA, BAG3 и RBM20 чаще встречались тяжелые формы острого миокардита с быстрым прогрессированием СН [10–12].

У пациентов с «горячей фазой» дебюта АКМП наиболее часто идентифицируют мутации в гене десмоплакина (DSP) [13–15]. Десмоплакин является наиболее

распространенным десмосомным белком, который «прикрепляет» десмосомы (межклеточные контакты) к промежуточным филаментам, обеспечивая структурную целостность слоев клеток; этот протеин максимально экспрессируется в сердце и коже. В последние годы эксперты выделили десмоплакинопатию в отдельный фенотип КМП, так как DSP-мутации связаны с преимущественным поражением ЛЖ с систолической дисфункцией, субэпикардиальным фиброзом и воспалительными «горячими фазами», обычно предшествующими дисфункции ЛЖ. Этот фенотип отличается от классической формы АПЖК, обусловленной патогенными вариантами в гене плакофиллина-2 (PKP2), клиническими проявлениями и прогнозом [13]. Обнаружено, что наличие вариантов DSP у пациентов с острым миокардитом связано с худшим прогнозом, поскольку DSP-носители имели более высокий риск желудочковых аритмий и рецидивирующее течение миокардита [14–16].

Несмотря на то что в большинстве исследований «горячей фазы» АКМП генетические варианты PKP2 и DSG2 встречались значимо реже, некоторые авторы сообщили об обнаружении мутаций PKP2 в 21% и DSG2 в 13% случаев «горячих фаз» с воспалением и повреждением миокарда [17].

Однако механизм, определяющий связь генетических мутаций при АКМП с «горячими фазами», точно не известен; восприимчивость к активации врожденного иммунитета при генетически обусловленном миокардите детально изучается в экспериментальных моделях *in vivo*, *in vitro* и в инженерных тканях сердца.

АКМП в основном ассоциированы с мутациями в генах, кодирующих пять десмосомных белков, включающих плакофиллин-2 (PKP2), десмоплакин (DSP), плакоглобин (JUP), десмоколлин-2 (DSC2) и десмоглеин-2 (DSG2). Десмосома представляет собой мультипротeinовый комплекс, принадлежащий к межклеточному соединению, которое обеспечивает адгезию миоцитов и их электрическое сопряжение. Мутации в десмосомных генах нарушают целостность вставочных дисков, что приводит к расслоению клеток миокарда, апоптозу и последующему фиброзно-жировому защемлению [13–17]. Однако в исследованиях последних лет в развитии «горячих фаз» АКМП доказана каузальная роль недесмосомных генов, кодирующих белки с разнообразным спектром биологических функций, включающих поддержание структуры цитоскелета и нуклеоскелета, обеспечение стабильности ядерной оболочки (LMNA), транспорта и гомеостаза кальция в цитоплазме (FLMN, PLN) и передачу сигналов цитокинам, что позволяет предположить, что патофизиология АКМП включает механизмы нарушения множественных сигнальных путей [18–20].

Воспаление и иммунный ответ

Сердце и иммунная система являются высоко интегрированными системами, взаимодействующими посредством цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров. В настоящее время сердце рассматривается как важный иммунный коммутатор, способный тонко настраивать функции иммунной системы с помощью специфических кардиокиннов (натрийуретических пептидов, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста- β , фактора дифференциации роста-15, активина-А, миостатина, адреномедуллина и эндоканнабиноидов). Становится все более очевидным, что между сердечно-сосудистой и иммунной системами идет непрерывный поток молекулярной информации. Иммунная система распознает опасность при повреждении тканей. Ткани, находящиеся в состоянии стресса, вырабатывают сигналы



тревоги, которые активируют антигенпрезентирующие клетки и иммунные реакции. Во время клеточного ответа на стресс, называемого универсальным ответом на опасность клеток, поврежденные клетки и иммунная система активируют стерильное воспаление (инфламмасому).

Воспаление является признаком ранних стадий АКМП, которые обнаруживаются в доклиническом периоде задолго до формирования патогномоничного признака – замещения миокарда фиброзно-жировой тканью. Интересно, что специфическая для АКМП фиброзно-жировая патология сердца не наблюдается при вирусном миокардите или аутоиммунных формах воспаления, таких как гигантоклеточный или эозинофильный миокардит [21, 22].

Воспаление при генетических АКМП может быть индуцировано расслоением сердечных клеток при функционально нестабильной структуре десмосом, высвобождением цитокинов и активацией реакции взаимодействия между хемокинами и лейкоцитами, что приводит к аномальному восстановлению тканей с последующим фиброзом. Воспаление у пациентов с АПЖК также было подтверждено обнаружением повышенных уровней интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) в плазме крови [21, 22].

Воспаление играет важную роль в патофизиологии «горячих фаз» АКМП. При гистопатологических исследованиях сердечных образцов (при биопсии или аутопсии лиц с АПЖК) выявлена высокая распространенность (>57%) воспалительных инфильтратов, наряду с апоптотическими миоцитами, и их связь с более тяжелым бивентрикулярным поражением [21]. Становится ли воспаление триггером для клинического проявления генетических мутаций или представляет собой эпифеномен некоторых специфических генотипов, до сих пор точно неизвестно.

В исследованиях *in vivo* на моделях ген-нокаутных мышей обнаружено, что воспалительная фаза, включающая появление некротических очагов и воспалительных инфильтратов, предшествовала началу явного заболевания АПЖК за несколько недель до развития симптомов и правожелудочковой дисфункции [22, 23]. Это открытие подтверждает гипотезу о том, что «горячие фазы» могут инициировать патогенез и прогрессирование заболевания при АКМП вследствие дегенерации/апоптоза кардиомиоцитов, высвобождения провоспалительных агрессивных хемокинов и цитокинов с последующей воспалительной реакцией, имитирующей острый миокардит.

Так, предложено несколько гипотез о взаимодействии генетики и воспаления при АКМП в «горячих фазах». Согласно первой теории, предполагается, что генетически обусловленная десмосомная дисфункция провоцирует апоптоз миоцитов и последующее воспаление миокарда [24]. Другая гипотеза не исключает инфекционной природы воспаления и заключается в том, что вирусные инфекции способны вызывать воспаление миокарда, аутоиммунный ответ и апоптоз с последующей десмосомной дисфункцией [25]. Возможно, что третья гипотеза – «теория второго удара», предложенная для понимания механизмов патогенеза ДКМП, – может быть применима и к «горячим fazam» АКМП [25]. Согласно этой концепции, некоторые генетические дефекты могут способствовать повышению восприимчивости миокарда к воспалительным повреждениям при вирусных инфекциях и других экзогенных триггерах, что вызывает повреждение миокарда и фиброзно-жировое замещение. Так, десмосомные мутации приводят к подавлению каскада Wnt/B-катенина и активации пути Hippo/YAP, повышающих экспрессию проапоптотических генов и ослабляющих

межклеточные соединения. Экзогенные агенты также могут вызывать повреждение миокарда с высвобождением эндогенных молекулярных цитокинов, лимфокинов и хемокинов, связанных с повреждением клеток, активацией иммунной системы и опосредованным воспалением поврежденных миоцитов, создавая порочный круг [22–25].

Иммунный ответ во время «горячих фаз» реализуется как врожденными, так и адаптивными иммунными механизмами. Т-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы являются наиболее часто встречающимися клетками в биоптатах пациентов с АКМП [24]. На ранних стадиях заболевания поврежденные кардиомиоциты очищаются нейтрофилами, секрецирующими миелопероксидазу, которые постепенно заменяются макрофагами M2. Выделение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, интерферон-гамма (ИНФ- γ) и ФНО- α , не только инициирует цитотоксическое повреждение миокарда, но и (как аутокринный сигнал) привлекает дополнительные иммунные клетки и активирует адаптивный иммунитет, создавая порочный круг воспаления и повреждения тканей [22].

В нескольких исследованиях была изучена активация комплемента в «горячих фазах»: были продемонстрированы высокие уровни C3, C5 и C9 в гемосыворотке пациентов с АКМП и улучшение сердечной функции у мышей с мутацией DES после ингибирования рецепторов C5a [26, 27].

В последние годы изучается роль определенных цитокинов в развитии «горячих фаз». Например, продукция ИЛ-1 β наблюдалась в кардиомиоцитах нокаутированных мышей с DSG2mut/mut. Ядерный транскрипционный фактор NF κ B, участвующий в продукции ИЛ-1 β , отличался сверхэкспрессией как в моделях животных DSG2mut/mut, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CMs), несущих мутацию PKP2. Кроме того, обнаружено, что посредством сверхэкспрессии NF κ B мутированные PKP2 hiPSC-CMs могут секreteировать воспалительные цитокины сами по себе даже при отсутствии иммунных клеток [28]. Такой воспалительный континuum, в том числе и за счет развития фиброза, может дестабилизировать мембранный субстрат кардиомиоцитов, вызывать электрическую нестабильность миокарда и способствовать жизнеопасным аритмиям [29].

В исследовании S. Chelko et al. (2024) инженерные миоциты DSG2mut hiPSC-CM продемонстрировали повышение регуляции NF κ B, связанное с электрофизиологическими отклонениями, а подавление NF κ B посредством короткой интерферирующей РНК (siRNA) показало частичную нормализацию электрофизиологических изменений. Авторы обнаружили, что у мышей DSG2mut/mut передача сигнала NF κ B в кардиомиоцитах привлекает макрофаги, положительные по рецептору хемокина-2 с мотивом C-C (клетки CCR2+), активируя механизмы повреждения миокарда, сократительную дисфункцию и аритмии [30]. Таким образом, на мышиных моделях получены убедительные доказательства того, что сверхэкспрессия NF κ B при мутациях в гене DSG2 регулирует воспалительные и восстановительные процессы, тем самым формируя общий финальный путь для развития фенотипа АКМП. Одно из возможных объяснений заключается в том, что генетически или негенетически детерминированное нарушение десмосом может вызвать иммунную цепную реакцию, приводящую к гибели клеток и повышению антидесмосомных антител. В целом исследования продемонстрировали, что изменения экспрессии десмосомных генов



и сигнальных путей соответствуют патологической активации врожденного иммунитета и воспаления как стартовых механизмов заболевания [29, 30].

Так как ядерный фактор NF_κB активируется в сердечных миоцитах при АКМП и ассоциируется с повышенной экспрессией большого количества воспалительных цитокинов и хемотоксических молекул, проведены исследования низкомолекулярных ингибиторов сигнализации NF_κB, которые продемонстрировали высокий потенциал в предотвращении развития признаков АКМП [26, 27, 30]. Эти результаты указывают на то, что NF_κB может служить подходящей лекарственной мишенью для лечения АКМП, что является новым и ценным открытием. Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительная сигнализация напрямую управляет ключевыми признаками заболевания и воздействие на механизмы патогенеза воспаления может быть новой таргетной эффективной стратегией в лечении АКМП.

Роль аутоиммунитета как триггера иммунного ответа является новой областью исследований в области АКМП. Предполагается, что аутоиммунная дисфункция является причиной неинфекционного миокардита при АКМП. Специфические сывороточные аутоантитела к десмоглеину-2 были обнаружены как у взрослых, так и у детей с АПЖК независимо от каузальной мутации [31]. Авторами A. Caforia et al. (2020) в сыворотке крови большинства семейных и спорадических случаев АПЖК были обнаружены аутоантитела к десмоглеину-2, антикардиальные аутоантитела (АНА) и антиинтеркалированные (вставочные) дисковые аутоантитела (AIDA). Кроме того, авторы этого исследования показали, что наличие АНА и AIDA в сыворотке крови было связано с тяжестью заболевания [32]. Несмотря на то что эти исследования способствовали обоснованному применению иммуносупрессивной терапии при подтвержденной биопсией вирус-отрицательной и аутоантитело-положительной воспалительной АКМП, точный триггер и механизмы аутоиммунитета при АКМП неизвестны. Убедительной гипотезой может быть допущение о повышенной потенциальной способности каузальных мутаций к демаскировке «скрытых» эпитопов и активации аутоиммунной системы. Альтернативной гипотезой может быть предположение, что высвобождение эндогенных аутоантигенов поврежденными миоцитами может стимулировать иммунную систему к выработке аутоантител. Необходимо проведение более масштабных и долгосрочных исследований, чтобы выяснить, можно ли использовать АНА и AIDA в качестве биомаркеров для прогнозирования степени тяжести АКМП.

Роль вирусных инфекций

В серии аутопсийных исследований воспалительные инфильтраты были обнаружены у большинства пациентов с АПЖК, что позволяет предположить, что этиопатогенез АПЖК, как и ДКМП, может быть обусловлен тяжелым вирусным или аутоиммунным миокардитом. Так, было высказано предположение, что воспаление, вторичное по отношению к вирусной инфекции, влияет на патофизиологию АПЖК [12, 33].

Роль вирусов в патогенезе АКМП является предметом многочисленных дискуссий. Так, нуклеотидные последовательности РНК/ДНК кардиотропных вирусов (таких как вирус Коксаки, адено-вирус, цитомегаловирус, парвовирус В19) были обнаружены в миокарде пациентов с АПЖК и без семейного анамнеза КМП, поэтому изначально предполагалась ведущая роль инфекционных агентов в патогенезе спорадических случаев АКМП [33]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том,

что вирусы могут быть «невинными свидетелями и соседями» в кардиомиоцитах, но не возбудителями заболевания [34], а воспалительная реакция – лишь результат аутоиммунного воздействия антигенов миокарда после повреждения миоцитов. Цитотоксические Т-клетки также могут способствовать повреждению кардиомиоцитов при АКМП при отсутствии вирусных инфекций [34].

Клинические проявления

«Горячие фазы» могут быть первым клиническим проявлением АКМП, чаще встречаются у молодых пациентов и в педиатрической популяции [6, 35].

Как правило, пациенты жалуются на острую боль в груди (за грудиной), которая сопровождается повышением кардиоспецифических ферментов, что соответствует клинике инфарктоподобного острого миокардита. У пациентов также могут наблюдаться рецидивирующие болевые эпизоды или хроническое бессимптомное повышение тропонинов. Гемодинамическая нестабильность встречается реже, однако описаны случаи кардиогенного шока [35] и тяжелые брадиаритмии [36]. Жизнеопасные тахиаритмии и признаки электрической нестабильности миокарда наблюдались у 20–49% пациентов во время эпизодов «горячей фазы» [7], ВСС зарегистрирована у 9% пациентов, носителей мутаций DSP, включенных в многоцентровое исследование E. Ammirati et al. (2022) [16].

У значительного числа пациентов (43%) загрудинная боль с повышением уровня тропонинов сопровождается подъемом сегмента ST, что требует исключения острого коронарного синдрома (который очень редко встречается у молодых людей) и исключения воспалительного заболевания миокарда на фоне нормальных коронарных артерий. Боль в груди может сопровождаться определенными электрокардиографическими (ЭКГ) отклонениями, указывающими на вероятную КМП. Такие изменения ЭКГ включают низкий вольтаж QRS, фрагментированные комплексы QRS в стандартных отведениях и отрицательные зубцы T в нижнебоковых отведениях. Однако ЭКГ может быть нормальной при первом обследовании [7].

В настоящее время «горячие фазы» остаются серьезной проблемой для врача, поскольку они могут возникать непредсказуемо, в самых разных клинических ситуациях и не всегда соответствуют классическому течению АКМП.

Диагностические проблемы

Распознавание «горячей фазы» при генетической КМП и ее дифференциация от обычного миокардита вызывает существенные трудности. Действительно, из-за отсутствия в настоящее время надежных и стандартизованных диагностических критериев важно подходить к этим случаям с «установкой на поиск кардиомиопатии», направленной на распознавание тревожных признаков – красных флагов потенциально более сложного и тяжелого заболевания (см. таблицу). Крайне важным аспектом установления точного диагноза является тщательное изучение семейного анамнеза КМП, семейных случаев ВСС или миокардита, а также рецидивирующих болей в груди [37, 38].

Однако существует потребность в новых диагностических инструментах, позволяющих обнаружить воспаление миокарда и предсказать аритмический риск во время «горячей фазы» КМП. Мультимодальное диагностическое обследование,

Клинические и инструментальные красные флаги – признаки «горячих фаз» КМП
Clinical and instrumental red flags: signs of "hot phases" of cardiomyopathy

Клинические признаки «горячей фазы» кардиомиопатии	
Клиника и семейный анамнез	Рецидивирующие боли в грудной клетке Семейный анамнез ВСС или КМП Хронический характер повышения тропонина
ЭКГ-признаки	Низкий вольтаж QRS Фрагментация комплексов QRS Отрицательные зубцы T в нижнебоковых отведениях Персистирующие желудочковые аритмии
Визуализация (эхокардиография, магнитно-резонансная томография)	Персистирующая сократительная/систолическая дисфункция ЛЖ Кольцевой субэпикардиальный паттерн фиброза

включающее ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), инвазивной оценки (при необходимости) эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и электрофизиологического исследования, следует рассматривать для прецизионно-дифференциальной диагностики заболевания [38] у этой сложной категории пациентов (рис. 1).



Рис. 1. Диагностика «горячей фазы» кардиомиопатии
Fig. 1. Diagnosis of the "hot phase" of cardiomyopathy

Биомаркеры

Общепринятыми биомаркерами повреждения миокарда являются повышенные уровни кардиоспецифических ферментов – сывороточной креатинфосфоркиназы (КФК) или ее МВ-фракции (КФК-МВ), тропонинов I/T. Однако поиск высокочувствительных биомаркеров для идентификации и прогноза «горячей фазы» АКМП продолжается. Повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), реже наблюдались во время «горячей фазы». Несмотря на то что СРБ обладает малой специфичностью и не позволяет дифференцировать АКМП от других воспалительных или атероишемических состояний, в настоящее время он представляет собой, наряду с тропонином I, доступный биомаркер в клинической практике. Хотя роль повышенной экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов в качестве биомаркеров «горячей фазы» АКМП, включающих ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и ФНО- α , в большей степени изучена в экспериментальных моделях на животных, целесообразность их применения в клинической практике также является вполне обоснованной [39].

Известно прогностическое значение солюбилизированного ST2 рецептора интерлейкина-1 (sST2), фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в оценке бивентрикулярного поражения при АКМП [40], однако эти маркеры в контексте «горячей фазы» изучались в небольших когортах. Для повышения точности диагностики и определения тактики лечения «горячих фаз» необходимы исследования более специфических биомаркеров, таких как микроРНК, siRNA и аутоантитела [41].

Методы визуализации

МРТ сердца является критически важным инструментом в диагностике «горячей фазы» АКМП и НДКМП ЛЖ. Метод позволяет обнаружить отек и фиброз с высокой чувствительностью и специфичностью. Использование контрастирования с оценкой позднего накопления гадолиния (LGE) позволяет визуализировать топику, степень и глубину фиброзного замещения миокарда. Наличие неишемического паттерна LGE наблюдается у 90% пациентов с «горячей фазой», с преимущественной локализацией в субэпикардиальных нижнебоковых и сепタルных областях [6, 7]. Циркулярный субэпикардиальный паттерн, так называемый кольцевидный фиброз, является наиболее характерным для носителей мутаций генов DSP и FLNC [13]. Кроме того, методы картирования T1 и T2 с оценкой времени релаксации миокарда предоставляют ценную информацию о степени и активности заболевания во время «горячих фаз» (при наличии повреждения миокарда и отека характерно увеличение времени релаксации T1 и T2).

ПЭТ, применяемая для дифференциальной диагностики саркоидоза сердца и острого миокардита, представляет собой многообещающий инструмент для оценки воспаления миокарда при АКМП. Этот метод визуализации можно применять при наличии аритмий и имплантируемого устройства в случаях, когда проведение МРТ противопоказано [42]. Поскольку активное воспаление может быть связано с повышенным риском аритмии, этот метод бывает особенно полезен для выявления пациентов с высоким риском аритмических событий во время «горячих фаз».



Эндомиокардиальная биопсия

Дифференциальная диагностика между сердечным саркоидозом и острым миокардитом может быть затруднена даже после полного неинвазивного обследования, особенно при внелегочных формах саркоидоза. В этих случаях проведение ЭМБ с гистологическим и иммуногистохимическим анализом является предпочтительным [43].

Воспаление миокарда было зарегистрировано в 75% случаев при аутопсии, особенно при АКМП, связанной с мутациями DSP [6, 7, 12–16]. Однако дебаты о патогенезе «горячих фаз» продолжаются; так, результаты исследования G. Bassetto et al. (2024) показали, что в ЭМБ у пациентов с «горячей фазой» генетической КМП определяются признаки апоптоза, а не активное воспаление [44]. Однако, помимо того, что выявление активного воспаления при ЭМБ позволяет исключить саркоидоз сердца и вирусный миокардит, анализ результатов иммуногистохимического исследования ЭМБ позволяет решить вопрос о целесообразности назначения иммуносупрессивной терапии.

Роль генетического тестирования и семейного скрининга

У пациентов с острым миокардитом риск сопутствующего наследственного заболевания сердца точно не известен, и миокардит не упоминается в рекомендациях в качестве показания для проведения генетического тестирования [4]. Однако в исследовании N. Piriou et al. (2020) проведение генотипирования у пациентов с острым миокардитом и семейным анамнезом КМП/ВСС оказалось эффективным для выявления десмосомных мутаций; так, секвенирование ДНК в сочетании с семейным скринингом позволило диагностировать фенотип НДКМП ЛЖ (или АЛЖК) более чем у трети носителей мутаций [37].

Эти результаты подчеркивают важность выявления тревожных признаков для проведения генетического тестирования у пациентов с миокардитом, у которых присутствуют красные флаги клинической сложности, такие как: рецидивирующие эпизоды миокардита; хроническое или интерmittтирующее повышение тропонина; семейный анамнез КМП; кольцевидный паттерн LGE при МРТ сердца; тяжелая дисфункция ЛЖ или устойчивые желудочковые аритмии, резистентные к оптимальной медикаментозной терапии; наличие признаков апоптоза при оценке ЭМБ.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о необходимости выполнения генетического теста у пациентов с острым миокардитом, продолжаются многоцентровые исследования, однако необходимость оценки семейного анамнеза у этих пациентов не вызывает сомнений у всех экспертов в этой области, так как имеет неоспоримое клиническое значение. При выявлении каузальной мутации у probanda целесообразно проведение генетического семейного скрининга всем членам семьи первой линии родства. В случае выявления того же варианта у бессимптомного родственника рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастированием, даже если при ЭхоКГ и ЭКГ видимых отклонений не зарегистрировано [4, 45].

Аналитический обзор серии публикаций по долгосрочному наблюдению крупных когорт пациентов с DSP-вариантами подтвердил данные исследований серийных случаев АКМП, позволяющих выделять особую форму десмоплакинопатии с высокой частотой (от 22 до 63%) рецидивирующих воспалительных и аритмических эпизодов с промежуточными бессимптомными периодами. С меньшей частотой

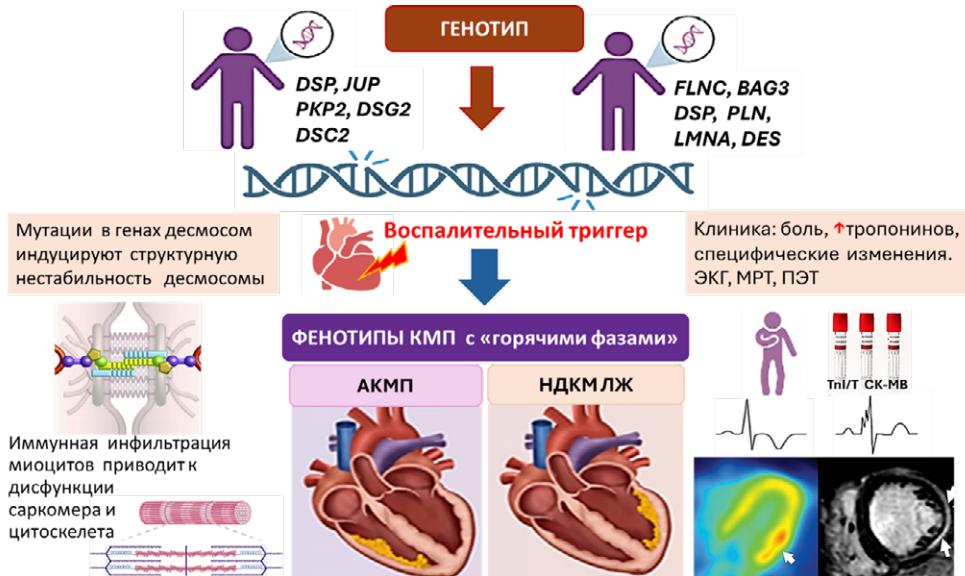


Рис. 2. Генотип-фенотипические корреляции «горячих фаз» кардиомиопатии
Fig. 2. Genotype/phenotypic correlations of "hot phases" of cardiomyopathy

регистрировались «горячие фазы» миокардита, подтвержденного ЭМБ, у носителей мутаций в цитоскелетных генах (DES, FLNC), единичные случаи выявлены у носителей LMNA-мутаций и SCN5A-вариантов [46, 47]. Требуются дополнительные трансляционные исследования для изучения и понимания детерминирующих механизмов развития «горячих фаз» КМП, лежащих в основе воспаления миокарда при DSP-мутациях и других патогенных вариантах в цитоструктурных генах: возможно, это первичные эффекты гипериммунности (в ответ на изменение поверхностной структуры укороченного белка десмоплакина, филамина С и др.) или вторичные эффекты, связанные с потерей структурной стабильности десмосом и цитоскелета. Кроме того, гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза с формированием пула их антигенов в ходе естественного течения АПЖК может приводить к развитию вторичного аутоиммунного воспаления в миокарде. Концепция «горячих фаз» КМП графически представлена на рис. 2.

Терапевтические подходы и изменение образа жизни

Определение прецизионной роли воспалительных и аутоиммунных процессов имеет первостепенное значение для выбора патогенетической терапии «горячих фаз» генетических КМП. Лечение АКМП во время «горячих фаз» требует многостороннего подхода, учитывающего как аритмический риск, так и желудочковую дисфункцию с лежащим в основе воспалительным процессом. С учетом потенциально главной роли воспаления в патофизиологии «горячих фаз» растет интерес к использованию иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии у этих пациентов с КМП.



«Горячие фазы» еще не были объектом клинических рандомизированных исследований или крупных наблюдательных исследований, а используемые в настоящее время режимы иммуносупрессивной терапии были адаптированы из рекомендаций по острому миокардиту [1, 2, 45]. При аутоиммунном миокардите и вирус-негативном миокардите иммуносупрессивная терапия рекомендуется в случаях, рефрактерных к оптимизированной медикаментозной терапии, а долгосрочное наблюдение в проспективном исследовании TIMIC показало эффективность комбинации преднизолона и азатиоприна при хронических воспалительных КМП [46].

Что касается генетических КМП, проявляющихся воспалением миокарда, pilotный отчет об использовании иммуносупрессии продемонстрировал снижение активности воспаления миокарда и уменьшение осложнений во время лечения без сообщений о серьезных побочных эффектах [47]. Эти результаты, безусловно, требуют дальнейшего исследования для доказательства эффективности иммуносупрессивной терапии, а выбор старта терапии должен быть адаптирован индивидуально к каждому пациенту с обязательным наблюдением многопрофильной кардиоиммунологической командой. Наличие симптомов систолической дисфункции, перманентного повышения тропонина, желудочковых аритмий, прогрессирования LGE при МРТ сердца следует учитывать в начале терапии и во время последующего наблюдения для определения эффективности лечения. Этот аспект становится в центре внимания большинства исследований «горячих фаз».

В недавних исследованиях изучалось использование таргетной иммуномодулирующей терапии, ингибирующей GSK3β [48] и NFκB [49], а также макрофаги CCR2 на моделях животных с АКМП [50]. Использование колхицина в настоящее время недостаточно изучено у пациентов с хронической воспалительной КМП (CMP-MYTHiC; <https://ctv.veeva.com/study/cmp>), включая пациентов с АКМП с документированными «горячими фазами» [51].

Тем не менее у пациентов с «горячими фазами» АКМП со сниженной фракцией выброса (ФВ) наблюдалось обратное ремоделирование при антineйрогуморальной терапии, когда по данным ЭМБ наблюдался апоптоз, а не активное воспаление [44].

Данные о влиянии физической активности на «горячие фазы» пока отсутствуют. В качестве общей рекомендации пациентам часто советуют избегать соревновательных видов спорта и интенсивных упражнений, которые могут усугубить воспаление миокарда и увеличить риск аритмии.

Прогноз и долгосрочные результаты

Согласно представленным выше исследованиям, десмосомные мутации при остром миокардите связаны с худшим прогнозом в отношении аритмических событий и прогрессирования СН. Несмотря на то что неблагоприятные прогностические факторы при АКМП уже хорошо изучены и валидированы, знания о стратификации риска «горячих фаз» КМП ограничены. Текущих данных недостаточно для оценки точного прогноза у пациентов с «горячей фазой» АКМП, который может зависеть от нескольких факторов, включая активность и степень поражения миокарда, частоту и тяжесть аритмических событий, эффективность терапевтических вмешательств.

В исследовании A. Gasperett et al. (2024) продемонстрирована более широкая распространенность опасных для жизни аритмий у пациентов с десмоплакиновой АКМП при тяжелой бивентрикулярной дисфункции, однако в долгосрочном периоде

эпизоды острого миокардита не оказали влияния на аритмический риск [52]. В многоцентровом исследовании, опубликованном международной группой авторов в 2025 г., у носителей DSP-мутаций ($n=800$) обнаружены эпизоды воспаления миокарда в 8,9% и многократно рецидивирующие воспалительные эпизоды у 2,6%, которые были ассоциированы с повышением риска желудочковых аритмий (HR 2,39; $p<0,001$) и прогрессированием СН (HR 5,06; $p<0,001$) [14].

Крайне важно определить тактику курации таких пациентов, включающую подбор антиаритмической терапии, изменение образа жизни и имплантацию кардио-девайсов, что требует дальнейшего проведения многоцентровых проспективных исследований.

Перечисленные выше сложности в диагностике и выборе тактики лечения КМП сопутствующего воспаления миокарда демонстрируются представляемым клиническим случаем семейной кардиоламинопатии с манифестацией НДКМП ЛЖ у probanda с «горячей фазой» повреждения миокарда и брадиаритмическим синдромом.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А. в возрасте 33 лет впервые обратилась к кардиологу с жалобами на боли в области сердца ноющего и колющего характера, не связанные с физической нагрузкой, слабость и быструю утомляемость. Указанные жалобы беспокоили молодую женщину более 5 месяцев после 2-кратного эпизода 5-минутной острой боли в грудной клетке.

На представленных ЭКГ (динамика давностью 3–6 месяцев) значимых отклонений не выявлено. При осмотре отмечалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 45–48 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/77 мм рт. ст., температура тела составляла 36,8 °C; пациентка отрицала предшествующие респираторные симптомы, желудочно-кишечные инфекции, COVID-19 и укус клеща. Кроме брадикардии не было обнаружено никаких признаков СН (отсутствовали периферические отеки и диспноэ), однако при выполнении теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ=520 м) были отмечены некоторые «перонеальные» особенности походки – степпаж. У пациентки А. не было хронических заболеваний, однако семейный анамнез был отягощен по ВСС – отцу в 40 лет был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС), а в возрасте 45 лет он внезапно умер. Анамнеза миопатии в семье не было, пациентка не отмечала слабости в ногах и других мышцах, признаков местного воспаления не наблюдалось, отсутствовали затруднения при выполнении домашней нагрузки (и на уроках физкультуры в школьные годы). При R-графии органов грудной клетки отклонений от нормы не обнаружено. На ЭКГ выявлена синусовая брадикардия с ЧСС 45 уд/мин, низковольтная Р-волна ($Pa<0,01$ мВ), частичная межпредсердная блокада с интермиттирующей постэктопической межпредсердной блокадой 3 ст., атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 ст., предсердная одиночная и групповая экстрасистолия, отсутствие прироста зубца R в отведениях V1–V3. ЭКГ пациентки А. в модифицированном масштабе (для более четкой визуализации Р-волны и R-зубцов) представлена на рис. 3.

При холтер-мониторировании регистрировался преимущественно синусовый ритм со средней ЧСС 57 уд/мин (макс. 128, мин. 33), выявлены эпизоды синоатриальной блокады 2-й степени Мобитц 1, АВ-блокада 1-й степени, суправентрикулярная эктопия состояла из 23 340 одиночных, парных и групповых сокращений с постэктопическим угнетением функции синусового узла и выскользывающими

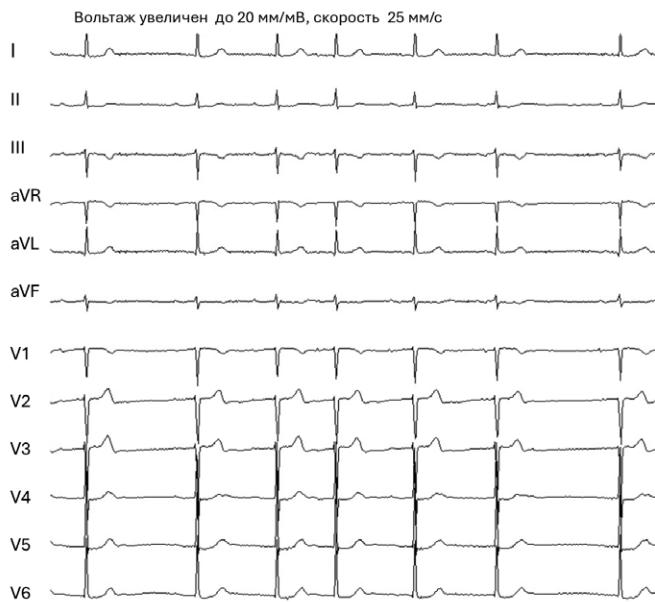


Рис. 3. ЭКГ пациентки А. (масштаб модифицирован для визуализации Р-волны)
Fig. 3. ECG of patient A. (scale modified to visualize P wave)

супрагисовыми сокращениями; зарегистрировано 15 пауз от 2,5 до 3,1 с и 242 одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС).

При ЭхоКГ патологических морфофункциональных изменений камер сердца не выявлено: размеры, объемы, толщина стенок и кинетика миокарда были в пределах референтных значений; ФВЛЖ в В-режиме составила 59%; глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS)= -21,3%; изменений в перикарде и перикардиального выпота не обнаружено.

В результате лабораторной диагностики установлено повышение значений высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) от 21 до 32 нг/л в динамике (норма <9 нг/л) и NT-proBNP (254 пг/мл при норме <125 пг/мл), повышение уровня сывороточной КФК до 375 ед/л (норма <126 ед/л). Воспалительные биомаркеры (С-реактивный белок 0,70 мг/л; лейкоциты $7,91 \times 10^9/\text{мкл}$; прокальцитонин 0,03 мкг/л), ПЦР и серологические тесты с кардиотропными вирусными маркерами (включая SARS-CoV-2) были отрицательными.

При коронароангиографии патологии коронарных артерий не обнаружено.

При МРТ сердца выявлены признаки умеренного отека в области базальных и средних сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП), повышение значений преконтрастной T1-релаксометрии до 1105 мс за счет расширения межклеточных пространств / интерстициального фиброза; интрамуральное накопление контраста (линейный срединный паттерн LGE) обнаружено в базальных сегментах перегородки и в нижней точке прикрепления свободной стенки ПЖ (рис. 4А, В). Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ составил 126 мл (индекс 74 мл/м²), а конечно-систолический объем (КСО) – 55 мл (индекс 33 мл/м²), ФВЛЖ – 56%, тогда как КДО ПЖ составил

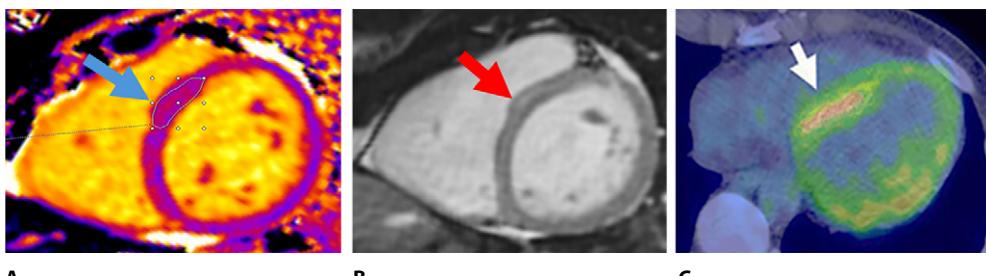


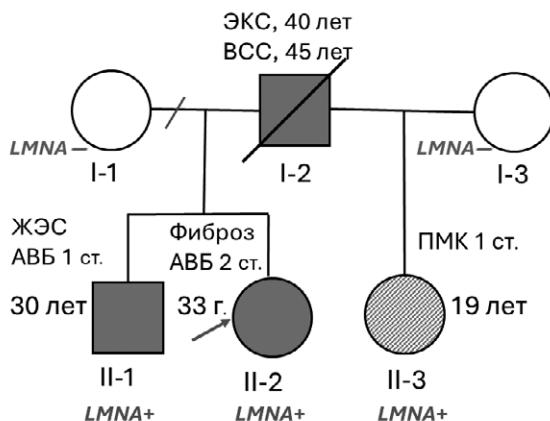
Рис. 4. Мультимодальная визуализация сердца пациентки А. в 2-камерной проекции по короткой оси: А – Т1-картирование при МРТ (синей стрелкой указана зона отека); В – МРТ с отсроченным накоплением контраста в септальной области (красная стрелка); С – ФДГ-ПЭТ с незначительной аномальной метаболической активностью в области межжелудочковой перегородки (белая стрелка)

Fig. 4. Multimodal cardiac imaging of the patient A. in a 2-chamber short-axis projection: A – T1 mapping MRI (the blue arrow indicates the area of edema); B – MRI with delayed accumulation of contrast in the septal region (red arrow); C – FDG-PET with minor abnormal metabolic activity in the interventricular septum (white arrow)

120 мл (индекс 72 мл/м²), а КСО ПЖ – 52 мл (индекс 31 мл/м²), ФВПЖ – 57%. Для исключения саркоидоза выполнена ФДГ-ПЭТ, в результате которой у пациентки обнаружена незначительная аномальная линейно-локальная метаболическая активность в базально-септальной области с соответствием зоне интерстициального фиброза (рис. 4С), без признаков саркоидной инфильтрации и миокардита.

С учетом тревожных сигналов – красных флагов, таких как: семейный анамнез ранней ВСС (и имплантации ЭКС), повышение КФК вместе с повышением hs-TnI, признаки субклинической миопатии нижних конечностей, специфические изменения ЭКГ (низковольтный Р-зубец, малый прирост амплитуды зубца R в V1–3, АВ-блокада 1-й ст., МПБ 1-й ст., предсердная эктопия в патологическом количестве – индекс эктопии 29%) и данные МРТ/ПЭТ (срединный линейный фиброз МЖП), клинически был заподозрен вариант семейной КМП. Пациентке предложили генетическое исследование, и после письменного информированного согласия было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS. В результате NGS и Sanger- секвенирования идентифицирован новый вероятно патогенный вариант в гене ламина A/C (LMNA: NM_001282626; exon1: c.275delT; p.L92fs) и установлен диагноз кардиоламинопатии, связанной с делецией в 1 экзоне, приводящей к варианту сдвига рамки считываивания. С учетом критериев патогенности варианта был проведен семейный каскадный скрининг (с клиническим и генетическим тестированием), который подтвердил наличие аналогичного LMNA-генотипа у бессимптомной младшей сестры и симптомного младшего брата (с клинически значимой ЖЭС и АВ-блокадой 1–2 ст.). Генеалогическое древо представлено на рис. 5.

После назначения антинейрогуморальной (рамиприл 2,5 мг/сут, верошиприон 25 мг/сут) и противовоспалительной (колхицин 0,5 мг/сут) терапии повторное обследование проведено через 3 месяца. К этому сроку уже были известны результаты семейного генотипирования. При холтер-мониторировании отмечалась положительная динамика бинодальной функции сердца и эктопической активности: пауз более 2,5 с не выявлено, средняя ЧСС 65 уд/мин, эктопия в виде 546 предсердных ЭС

**Рис. 5. Генеалогическое древо семьи пациентки А.**

Примечание: АВБ – атриовентрикулярная блокада; ВСС – внезапная сердечная смерть; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ПМК – пролапс митрального клапана; ЭКС – электрокардиостимулятор. Квадратные символы обозначают членов семьи мужского пола, круглые – женского пола, стрелкой указан пробанд А, заштрихованные символы обозначают носители патогенного LMNA+ генотипа и фенотипа НДКМП ЛЖ.

Fig. 5. Pedigree of the patient A. family

и 63 одиночных ЖЭС. Однако спекл-трекинговая ЭхоКГ продемонстрировала умеренное снижение продольной деформации средних и базальных сегментов МЖП ($GLS = -13,7\%$) – типичный признак кардиомиопатии, связанной с LMNA-мутациями, а также снижение индексов деформации левого предсердия ($PALS=23\%$; $PACS=-12\%$). Другие параметры ЭхоКГ были нормальными, а TnI составил 24 нг/л.

Измерения АД в положении лежа и стоя свидетельствовали о возможной ортостатической гипотензии, поэтому был проведен тест с наклоном головы вверх. Во время пассивной фазы теста было зарегистрировано клинически значимое снижение АД и головокружение с предобморочным состоянием при минимальной ЧСС 42 уд/мин.

С целью оценки хронотропной функции синусового узла пациентке проведен ступенчатый тест с физической нагрузкой на велоэргометре (протокол 25 Вт × 3 мин с непрерывным мониторингом ЭКГ без оценки потребления O_2^2): на высоте выполняемой работы 75 Вт максимальная ЧСС составила 116 уд/мин с частотой ЖЭС и бигеминией, за которой последовала симптомная 10-минутная АВ-блокада 2-й ст. Мобитца 2 со снижением ЧСС до 32 уд/мин.

С учетом анамнеза, клинических данных и результатов клинико-лабораторного обследования пациентке А. был установлен следующий клинический диагноз: «семейная ламинопатия, ассоциированная с нон-миссенс-мутацией в гене LMNA (p.L92fs). Недилатационная левожелудочковая кардиомиопатия (септальный фиброз). Суправентрикулярная эктопия. Клинически значимая желудочковая экстрасистолия. Межпредсердная блокада 2-й ст. Интерmittирующая симптомная АВ-блокада 2-й ст. Мобитца 2. Н1. NYHA 2 ФК».

Принимая во внимание новые рекомендации ESC [4], учитывая диагноз КМП, связанной с нон-миссенс-мутацией LMNA, наличие значимых нарушений АВ-проводимости, расчетный прогнозируемый 5-летний риск опасных для жизни желудочковых аритмий составил 17,9% (на основании калькулятора риска <https://lmna-risk-vta.fr>). Пациентке был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (КВД).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай семейной ламинопатии с фенотипом НДКМП ЛЖ у молодой пациентки демонстрирует дебют заболевания в виде субклинической «горячей фазы» с атипичным брадиаритмическим синдромом.

В этой клинической ситуации генетический тест и мультимодальная (МРТ и ПЭТ) визуализация продемонстрировали решающую роль в своевременной диагностике, в оценке прогноза, стратификации риска ВСС и выборе оптимального метода интервенционного лечения. Наличие неишемического паттерна фиброза в области МЖП без дилатации ЛЖ, даже при отсутствии систолической дисфункции, позволило диагностировать НДКМП ЛЖ.

Однако первой проблемой диагностики были атипичные клинические проявления, которые у пациентов с «горячей фазой» НДКМП ЛЖ могут быть очень разнообразными с точки зрения симптомов, тяжести и длительности их проявления. Брадиаритмии при «горячей фазе» регистрируются редко, их распространенность составляет менее 2%, однако они определяют повышенный риск неблагоприятных исходов.

Вторая проблема, с которой пришлось столкнуться, заключалась в дифференциации кардиовоспалительного синдрома у пациентки – острый миокардит или «горячая фаза» КМП. С одной стороны, признаками, подтверждающими острое начало миокардита, были: а) продолжительность симптомов; б) повышение сердечных биомаркеров; в) признаки отека по данным МРТ. С другой стороны, отсутствие предшествующей респираторной или желудочно-кишечной инфекции, отрицательные ПЦР/серологические тесты, идентификация патогенного варианта LMNA, ассоциированного с КМП (ДКМП или НДКМП ЛЖ), топика миокардиального отека, обнаруженно локально в перифокальной зоне линейного фиброза МЖП, свидетельствовали в пользу сценария «горячей фазы» генетически обусловленной ламиновой КМП (с запуском каскада программируемых механизмов апоптоза кардиомиоцитов с индукцией последующего воспаления и фиброза миокарда).

Третьей проблемой был сложный выбор тактики лечения и решение вопроса о целесообразности назначения специфической противовоспалительной терапии и имплантации КВД. Субклиническое течение болезни (в период с длительностью симптомов ≈6–9 мес. при отсутствии специфического лечения у пациентки не наблюдалось значимого ухудшения систолической функции и размеров ЛЖ, также не отмечалось чрезмерно высокой активности кардиоспецифических ферментов) указывало на доброкачественное и субклиническое течение «горячей фазы» КМП, а также на сомнительную пользу от назначения иммуносупрессивной терапии с применением кортикостероидных препаратов (в особенности при неизвестном вирусном миокардиальном статусе без ПЦР-анализа ЭМБ). Пациентке был назначен альтернативный 3-месячный курс «мягкой» терапии колхицином в дозе 0,5 мг/сут.



Клиническая картина на ранних стадиях кардиоламиномиопатии обычно ограничена малыми признаками, и единственными установленными отклонениями могут быть только нарушения ритма в виде брадикардии / суправентрикулярной эктопии и дефекты проводимости различной степени (реже повышение КФК и hs-TnI/T), в то время как полный фенотип ДКМП развивается на поздних стадиях заболевания [4, 53, 54]. У части носителей LMNA-генотипа (30–50%) при МРТ-исследовании можно наблюдать типичную интрамиокардиальную задержку гадолиния в области МЖП. В литературе представлены пока еще единичные случаи обнаружения «горячих фаз» при ламинопатиях, в частности в работе G. Peretto et al. (2023), в которой детально была изучена когорта из 25 пациентов с проспективным наблюдением (медиана 69 месяцев) специализированной многопрофильной командой. Результаты исследования показали, что использование мультимодальной визуализации позволило точно дифференцировать определенные генотипы (такие как DSP и FLNC с паттерном кольцевидного субэпикардильного фиброза) и идентифицировать воспаление миокарда, верифицированное с помощью ЭМБ. Кроме того, авторы доказали, что использование иммуномодулирующей терапии было эффективным для большинства вирус-негативных пациентов, функциональное восстановление миокарда наблюдалось у 67% [47]. Интересно, что при иммуногистохимическом анализе ЭМБ признаки воспаления были выявлены у 100% носителей патогенных мутаций, в то время как вирусный геном обнаружен в 12% ЭМБ, клиника миокардита присутствовала у 36%, а изменения при ПЭТ – у 53% и фиброз при МРТ – у 84%. Пациенты с DSP, PKP2-вариантами были моложе, и у них отмечался типичный дебют АКМП в виде миокардитоподобной боли в груди и желудочковой аритмии (100%). Однако у 3 носителей патогенных вариантов в генах SCN5A, LMNA и KCNQ1 аритмический дебют также сопровождался миокардитоподобными признаками. Напротив, проявления СН были характерны для носителей цитоскелетных вариантов (FLNC, TTN), которые демонстрировали более высокие уровни NT-proBMP и ФК NYHA [47].

Более высокие уровни циркулирующих сывороточных цитокинов (особенно про-воспалительных ИЛ-1 и ИЛ-6) и тропонинов были ранее выявлены у пациентов с ламинопатиями [55]. При LMNA-ассоциированной ДКМП повышенная концентрация TnT/I может отражать продолжающиеся процессы повреждения кардиомиоцитов: ядро действует как механосенсор через свою связь с цитоскелетом и внеклеточным матриксом [55], аномальные ламины приводят к существенному нарушению ядерных механобиологических процессов и в некоторых ситуациях к повреждению и облитерации ядерной архитектуры. Следствием длительного повреждения кардиомиоцитов является неспецифический заместительный фиброз, который становится причиной развития электрической нестабильности, приводящей к аритмиям [44, 53–55], а со временем и к механическим нарушениям. В мае 2025 г. авторы C. Topriceanu et al. (2025) впервые предоставили убедительные доказательства того, что повреждение миокарда и отек являются основными признаками сердечных ламинопатий (но не миокардита), опубликовав результаты проспективного многоцентрового исследования с детальной оценкой МРТ-картирования миокарда (T1 и T2) и анализом циркулирующих сывороточных биомаркеров [56]. Ученые обнаружили увеличение длительности миокардиальной T1- и T2-релаксации у носителей LMNA-мутаций как с сохранной ФВ, так и со сниженной ФВ, а также более высокие уровни тропонинов и СРБ по сравнению с другими генотипами (TTN и RBM20) ДКМП. Используя

многопараметрическое МРТ-картирование и 4D-анализ морфологии сердца, авторы определили характерные признаки ламинопатий: пролонгированную релаксацию при T2-картировании, более высокую фракцию внеклеточного объема, большую степень LGE и худшую миокардиальную динамику у LMNA-носителей вне зависимости от ФВЛЖ [56], что предполагает наличие очагового и интерстициального фиброза. Эти данные подтверждают концепцию аритмического риска ламинопатий – связанные с дефектным ламином профибротические пути способны активироваться на ранней стадии заболевания, а фиброзное ремоделирование может служить аритмогенным субстратом и одной из причин непропорционально высоких показателей желудочковых тахиаритмий и ВСС при ламиновой КМП.

Носители мутации LMNA имеют 5-летний риск смертности 40% вследствие повышенного риска сердечных событий, таких как ВСС, злокачественная желудочковая тахикардия (ЖТ), чрезмерная брадикардия из-за высокой степени АВ-блокады и тяжелая СН [53, 54]. Текущее ведение этих пациентов основано на ранней оценке риска с помощью шкалы 5-летнего прогнозирования опасных для жизни аритмических событий; шкала-калькулятор включает следующие факторы высокого риска: мужской пол, нон-миссенс-мутация LMNA, наличие АВ-блокады 2–3-й ст. и/или неустойчивой ЖТ, снижение ФВЛЖ <45%. Кроме того, согласно рекомендациям, у пациентов с ДКМП и НДКМП ЛЖ с 5-летним расчетным показателем прогнозируемого риска ≥10%, связанным с неустойчивой ЖТ, ФВЛЖ <50% или АВ-блокадой, существует показание класса IIa для имплантации КВД для первичной профилактики. Более того, при стандартных показаниях к имплантации ЭКС пациентам с ламинопатиями рекомендована имплантация КВД [4, 57, 58].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Горячая фаза» кардиомиопатии – это новый сложный клинический синдром, характерный для АКМП и НДКМП ЛЖ, обусловленный присоединением эпизодов воспаления миокарда к фенотипу КМП. Это состояние, безусловно, представляет собой значительную проблему в современной клинической практике. Эпизоды «горячих фаз» усугубляют аритмический риск и могут способствовать прогрессированию заболевания. Аутоиммune механизмы, посредством которых воспаление способствует патогенезу АКМП, и степень, в которой эти факторы формируют окончательный фенотип АКМП, могут различаться в зависимости от варианта каузального гена. Большинство доказательств ведущей роли воспаления в развитии АКМП получено при изучении десмосомных форм заболевания; недесмосомные подтипы заболевания требуют дополнительных исследований для изучения возможных модификаторов фенотипа. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воспалительный/иммунный фактор может быть более распространенным при АЛЖК, чем при типичной АПЖК, при этом DSP-кардиомиопатия, обычно проявляющаяся как АЛЖК, все чаще признается отдельной формой КМП с воспалительным компонентом. Исследования последних лет несколько продвинули наше понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе «горячих фаз», и подтвердили важность мультиомодального диагностического подхода с необходимостью поиска более эффективных терапевтических стратегий. Однако многое еще предстоит узнать, и продолжающиеся исследования имеют большое значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с «горячими fazami» КМП. Понимание молекулярно-клеточных аспектов



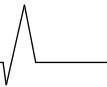
восприимчивости к миокардиту и изучение потенциальных триггеров воспаления миокарда способствуют разработке новых терапевтических стратегий. Актуальными направлениями в этой области исследований являются:

- 1) изучение молекулярных механизмов «горячих фаз» воспаления, которые способствуют разработке новых терапевтических стратегий и таргетных методов лечения;
- 2) поиск новых специфических биомаркеров с высокой прогностической и диагностической ценностью и расширенными возможностями для более ранней и эффективной диагностики «горячих фаз»;
- 3) изучение возможностей риск-стратификации в области мультимодальных методов визуализации, таких как ПЭТ и МРТ сердца, определение их роли в выявлении «горячих фаз» и мониторинге воспаления/фиброза миокарда.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caforio ALP, Pankweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48. doi: 10.1093/euroheart/eht210
2. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):663–687. doi:10.1161/circheartfailure.120.007405
3. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;15(319):106–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/euroheart/ehd494
5. Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003819. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819
6. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *EP Europace*. 2021;23(6):907–917. doi: 10.1093/europace/euaaa343
7. Wang W, Murray B, Tichnell C, et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *EP Eur*. 2022;24(2):268–277. doi: 10.1093/europace/euab183
8. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123–34. doi: 10.1161/circulationaha.121.058457
9. Artico J, Merlo M, Delcaro G, et al. Lymphocytic Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3098–100. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.048
10. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, et al. Myocardial inflammation in duchenne muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol*. 2010;10(1):33. doi: 10.1186/1471-2377-10-33
11. Tiron C, Campuzano O, Fernández-Fagüeras A, et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genomic Precis Med*. 2022;15(3):e003408. doi: 10.1161/circgen.121.003408
12. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1653–65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.043
13. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872–84. doi: 10.1161/circulationaha.119.044934
14. Gasperetti A, Carrick RT, Protonotarios A, et al. Clinical features and outcomes in carriers of pathogenic desmoplakin variants. *Eur Heart J*. 2025 Jan 21;46(4):362–376. doi: 10.1093/euroheart/ehae571
15. Tsatsopoulou A, García-Hernández S, McKenna WJ, et al. Desmoplakin cardiomyopathy: a step towards understanding the genetic basis of phenotypic and outcome heterogeneity. *European Heart Journal*. 2025;46(4):377–379. doi: 10.1093/euroheart/ehae714
16. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, et al. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail*. 2022;10(10):714–727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013
17. Bariani R, Rigato I, Cipriani A, et al. Myocarditis-like episodes in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on the so-called hot-phase of the disease. *Biomolecules*. 2022;12(9):1324. doi: 10.3390/biom12091324
18. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, et al. Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by Filamin C truncating variants. *Circulation*. 2021;144(20):1600–11. doi: 10.1161/circulationaha.121.053521
19. Vrettos A, Demetriadis P, Ortiz M, et al. Pathogenic truncating Filamin C mutations presenting as acute myocarditis: a case series with insights from cardiac magnetic resonance and histological analysis. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8(3):ytae111. doi: 10.1093/ehjcr/ytae111
20. Vafiadaki E, Glijnix PC, Doevedans PA, et al. Phospholamban R14del disease: The past, the present and the future. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:116205. doi: 10.3389/fcvm.2023.116205
21. Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1077–83. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201022
22. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, et al. Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation*. 2021;144(20):1646–1655. doi: 10.1161/circulationaha.121.055890
23. Lubos N, van der Gaag S, Gercek M, et al. Inflammation shapes pathogenesis of murine arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(4):42. doi: 10.1007/s00395-020-0803-5
24. Meraviglia V, Alcalde M, Campuzano O, et al. Inflammation in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Secondary Event or Active Driver? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:784715. doi: 10.3389/fcvm.2021.784715

25. Monda E, Limongelli G. Unveiling the genetic aetiology of non-genetic dilated cardiomyopathy. *Global Cardiology*. 2024;2(4). doi:10.4081/cardio.2024.54
26. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, et al. Therapeutic modulation of the immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(18):1491–505. doi: 10.1161/circulationaha.119.040676
27. Mavroidis M, Davos CH, Psarras S, et al. Complement system modulation as a target for treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015;110(3):27.
28. Kondorovich RA, Patel N, Moscato A, et al. Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584–592. doi: 10.1016/j.jabts.2021.06.001
29. Hawthorne RN, Blazeksi A, Lowenthal J, et al. Altered electrical, biomolecular, and immunologic phenotypes in a novel patient-derived stem cell model of desmoglein-2 Mutant ARVC. *J Clin Med*. 2021;10(14):3061. doi: 10.3390/jcm10143061
30. Chelko SP, Penna VR, Engel M, et al. NFκB signaling drives myocardial injury via CCR2+ macrophages in a preclinical model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2024;134(10):e172014. doi: 10.1172/JCI172014
31. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur Heart J*. 2018;39(44):3932–3944. doi: 10.1093/euroheart/ehy567
32. Caforio ALP, Re F, Avella A, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: associations of circulating anti-heart and anti-ventricular disk autoantibodies with disease severity and family history. *Circulation*. 2020;141(15):1238–1248. doi: 10.1161/circulationaha.119.043931
33. Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):892–895. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01688-1
34. Calabrese F, Basso C, Carturan E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(1):11–17. doi: 10.1016/j.carpath.2005.10.004
35. Catapano D, Tontodonato M, D'Elia S, et al. Fulminant myocarditis unmasking adult-onset still's disease and desmplakin truncation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(8):e015001. doi: 10.1161/circimaging.122.015001
36. Gonano N, Nuzzi V, Pavan D, et al. 'Hot phase' non-dilated left ventricular cardiomyopathy with atypical onset and recurrence: a case report. *ESC Heart Fail*. 2024 Dec;11(6):4407–4412. doi: 10.1002/ehf2.14822
37. Piriou N, Marteau L, Kyndt F, et al. Familial screening in case of acute myocarditis reveals inherited arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1520–33. doi: 10.1002/ehf2.12686
38. Bassetto G, Argriman G, Gava CP, et al. Hot Phases Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2025 Jan 9;27(1):11. doi: 10.1007/s11886-024-02168-6
39. Engel M, Shiel EA, Chelko SP. Basic and translational mechanisms in inflammatory arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2024;15(397):131602. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131602
40. Akdis D, Chen L, Saguner AM, et al. Novel plasma biomarkers predicting biventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2022; 244:66–76. doi: 10.1016/j.ahj.2021.10.187
41. Chimienti C, Magnocavallo M, Vetta G, et al. The role of MicroRNA in the myocarditis: a small actor for a great role. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(7):641–648. doi: 10.1007/s11886-023-01888-5
42. Peretto G, Busnardo E, Ferro P, et al. Clinical applications of FDG-PET scan in arrhythmic myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(10):1771–80. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.029
43. Lal M, Chen C, Newsome B, et al. Genetic cardiomyopathy masquerading as cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):100–102. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.021
44. Bassetto G, Merlo M, Dal Ferro M, et al. Apoptosis, a useful marker in the management of hot-phase cardiomyopathy? *Eur J Heart Fail*. 2024;26(3):590–597. doi: 10.1002/ejhf.3173
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
46. Chimienti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3463–3473. doi: 10.1093/eurheartj/ehac348
47. Peretto G, De Luca G, Villatore A, et al. Multimodal detection and targeting of biopsy-proven myocardial inflammation in genetic cardiomyopathies. *JACC: Basic to Translational Science*. 2023;8(7):755–765. doi: 10.1016/j.jabts.2023.02.018
48. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, et al. Central role for GSK3β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1(5):e85923. doi: 10.1172/jci.insight.85923
49. Chelko SP, Penna V, Engel M, et al. Mechanisms of Innate Immune Injury in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Jul 13;2023.07.12.548682. doi: 10.1101/2023.07.12.548682
50. Mesquita T, Cingolani E. Targeting arrhythmogenic macrophages: lessons learned from arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2024 May 15;134(10):e180482. doi: 10.1172/JCI180482
51. CMP-MYTHIC Trial and Registry – CardioMyoPathy With MYocarditis THerapy With Colchicine. Available at: <https://ctv.veeva.com/study/cmp-mythic-trial-and-registry-cardiomyopathy-with-myocarditis-therapy-with-colchicine> (accessed 2025 May 21); <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-003912-99/IT>
52. Gasperetti A, Carrick R, Protonotarios A, et al. Long-term arrhythmic follow-up and risk stratification of patients with desmoplakin-associated arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Adv*. 2024;3(3):100832. doi: 10.1016/j.jcadv.2024.100832
53. Crasto S, My I, Di Pasquale E. The broad spectrum of LMNA cardiac diseases: from molecular mechanisms to clinical phenotype. *Front Physiol*. 2020;11:761. doi: 10.3389/fphys.2020.00761
54. Peretto G, Sala S, Benedetti S, et al. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. *Nucleus*. 2018;9:380–391. doi: 10.1080/19491034.2018.1489195
55. Chmielowski P, Kowalik I, Truskowska G, et al. Troponin T Assessment Allows for Identification of Mutation Carriers among Young Relatives of Patients with LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2024;13:3164. doi:10.3390/jcm13113164
56. Topriceanu C, Al-Farid M, Joy G, et al. The Cardiovascular Magnetic Resonance Phenotype of Lamin Heart Disease. *J Am Coll Cardiol Img*. 2025 May 14;(0). doi:10.1016/j.jcmg.2025.01.004
57. Ollila LH, Nikus K, Parikka H, et al. Timing of pacemaker and ICD implantation in LMNA mutation carriers. *Open Heart*. 2021;8:e001622. doi:10.1136/openhrt-2021-001622
58. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 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). *Eur Heart J*. 2022;43:3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.009>
УДК 616.12-009.72:616.16]:616.127-005.4



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Микроваскулярная стенокардия: эволюция взглядов на эпидемиологию, диагностику, лечение, физическую реабилитацию и прогноз с учетом изменяющейся парадигмы ишемии миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.07.2025

Принята: 13.11.2025

Контакты: sujayeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен обзор данных литературы, посвященный особой форме хронических коронарных синдромов – микроваскулярной стенокардии. Отражена эволюция взглядов на патогенез развития ишемии миокарда в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий с учетом изменяющейся парадигмы. Освещен вопрос распространенности микроваскулярной стенокардии, ее влияния на прогноз. Отдельно приведены современные подходы к диагностике микроваскулярной стенокардии и ее лечению. Физическая реабилитация способствует улучшению эндотелиальной функции коронарных артерий, вследствие чего может стать фундаментом для ведения пациентов с микроваскулярной стенокардией – данный аспект ведения указанной категории пациентов описан более подробно.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, ишемия миокарда, микроваскулярная стенокардия, факторы риска, микроваскулярная дисфункция, физическая реабилитация, диагностика, прогноз

Sujayeva V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Microvascular Angina: Evolution of Views on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Physical Rehabilitation, and Prognosis Taking into Account the Changing Paradigm of Myocardial Ischemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.07.2025

Accepted: 13.11.2025

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

The article provides a review of literature data on a special form of chronic coronary syndromes: microvascular angina pectoris. The article reflects the evolution of views on the pathogenesis of myocardial ischemia in the absence of hemodynamically significant coronary artery stenosis, taking into account the changing paradigm. The issue of the prevalence of microvascular angina and its effect on the prognosis is highlighted. Modern approaches to the diagnosis of microvascular angina and its treatment are separately reflected. Physical rehabilitation helps improving the endothelial function of the coronary arteries, and therefore could be considered as foundation for microvascular angina patients management: this aspect of such category of patients management is described in more detail.

Keywords: chronic coronary syndromes, myocardial ischemia, microvascular angina, risk factors, microvascular dysfunction, physical rehabilitation, diagnosis, prognosis

В 2024 году вышли обновленные Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС) [1]; в них на основе расширенных патофизиологических концепций введено новое, более полное определение ХКС. Под ХКС понимают ряд клинических проявлений или синдромов, возникающих из-за структурных и/или функциональных изменений, связанных с хроническими заболеваниями коронарных артерий (КА) и/или микроциркуляции. Эти изменения могут привести к временному, обратимому несоответствию между потребностью миокарда и кровоснабжением, что приводит к гипоперфузии (ишемии), обычно (но не всегда) провоцируемой физической или психоэмоциональной нагрузкой, и может проявляться стенокардией, другим дискомфортом в груди, одышкой или протекать бессимптомно [1].

Эволюция взглядов на патофизиологию ХКС переходит от простой к более сложной динамической модели. Старые концепции рассматривали фиксированный, очаговый, ограничивающий коронарный кровоток стеноз большой или средней КА вследствие атеросклероза как непременное условие для индуцируемой ишемии миокарда и ишемической боли в груди (стенокардии). Современные концепции расширились, чтобы охватить структурные и функциональные нарушения как в макро-,



так и в микрососудистых отсеках коронарного русла, которые могут привести к транзиторной ишемии миокарда [1]. На макрососудистом уровне не только фиксированные, ограничивающие кровоток стенозы, но и диффузные атеросклеротические поражения без идентифицируемого сужения просвета могут вызывать ишемию при стрессе [2, 3]. На макрососудистом уровне коронарная микроваскулярная дисфункция (МВД) все чаще признается преобладающим фактором, характеризующим весь спектр ХКС [4]. Функциональные и структурные микроциркуляторные нарушения могут вызывать стенокардию и ишемию даже у пациентов с необструктивным заболеванием крупных или средних КА, являясь патогенетической основой стенокардии с необструктивным поражением КА (*Angina or ischemia with no obstructive coronary artery disease – ANOCA*) и/или ишемии миокарда при необструктивном поражении КА (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries – INOCA*) [4].

Факторы риска (ФР), предрасполагающие к развитию эпикардиального коронарного атеросклероза, также способствуют эндотелиальной дисфункции и аномальной вазомоторной функции во всем коронарном русле, включая артериолы, которые регулируют коронарный кровоток и сопротивление [5–7] и отрицательно влияют на капилляры миокарда [4], приводя к их разрежению. Потенциальные последствия включают отсутствие вазодилатации, опосредованной потоком, в эпикардиальных проводящих артериях [6] и макро- и микроциркуляторную вазоконстрикцию. Различные механизмы ишемии могут встречаться изолированно или вместе у одного пациента [1].

У значительной части пациентов, проходящих инвазивную коронароангиографию (КАГ) по поводу стенокардии, отсутствуют гемодинамически значимые стенозы эпикардиальных КА [1]. Стенокардия/ишемия с необструктивным поражением КА чаще встречается у женщин (примерно у 50–70%), чем у мужчин (30–50%), направленных на ИКАГ [8]. Несоответствие между кровоснабжением и потребностью миокарда в кислороде, приводящее к стенокардии и ишемии при ANOCA/INOCA, может быть вызвано МВД и/или спазмом эпикардиальных КА. Однако диагностика указанных состояний представляет собой серьезную проблему. Из-за отсутствия или ограничения возможностей своевременной диагностики эндотипов ANOCA/INOCA пациенты продолжают страдать рецидивирующей стенокардией с плохим качеством жизни, что приводит к повторным госпитализациям, ненужной повторной ИКАГ и неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам в кратко- и долгосрочной перспективе [9].

В регистре ILIAS [10] ANOCA присутствовала у 70% пациентов, направленных на ИКАГ и функциональное тестирование. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 80%, а тест с ацетилхолином был положительным у 60% пациентов. Наруженный резерв коронарного кровотока (Cardiac Flow Reserve – CFR) $\leq 2,5$ выявлен у 50% обследованных, в то время как ишемия миокарда в отсутствие обструктивного поражения КА (INOCA) документировалась при неинвазивном функциональном тестировании только у 25% пациентов.

Инвазивное функциональное коронарное тестирование с использованием ацетилхолина и аденоцина у лиц с подозрением на ХКС и с необструктивным поражением КА позволяет дифференцировать следующие эндотипы ANOCA:

- 1) эндотелиальная дисфункция;
- 2) нарушенная вазодилатация (низкий резерв коронарного кровотока и/или высокое микрососудистое сопротивление);

- 3) эпикардиальная вазоспастическая стенокардия;
- 4) микрососудистая вазоспастическая стенокардия;
- 5) комбинации эндотипов;
- 6) сомнительный ответ, т. е. стенокардия без соответствия каким-либо критериям эндотипа [11, 12].

В рамках настоящей статьи считаем целесообразным сфокусироваться на одной форме ANOCA – микроваскулярной стенокардии (MBC), вызванной МВД.

По некоторым данным, стенокардия с необструктивным поражением КА встречается у 70% пациентов, перенесших ИКАГ, из которых 25% имеют документированную ишемию (INOCA). Среди пациентов, прошедших тестирование с ацетилхолином, у 80% выявлена эндотелиальная дисфункция, у 60% – микроваскулярная/вазоспастическая стенокардия, а у 50% – нарушенная CFR и/или высокое микрососудистое сопротивление (Vicrovascular resistance – MVR) [12]. Данный факт подчеркивает важность тестирования не только пациентов с INOCA, но и всех пациентов с ANOCA для определения окончательного эндотипа с целью начала соответствующего лечения.

MBC является клиническим проявлением ишемии миокарда, вызванной структурными или функциональными изменениями в коронарном микрососудистом русле, которые приводят к нарушению CFR и/или снижению микроциркуляторной проводимости, и/или аномальной вазоконстрикцией коронарных артериол, что вызывает динамическую артериолярную обструкцию [13, 14].

Оба механизма сосудистой дисфункции могут существовать и способствовать развитию MBC. Распространенность MBC составила 26% в исследовании пациентов с необструктивной ИБС, у которых резерв скорости коронарного кровотока (Coronary Flow Velocity Reserve – CFVR) был ниже 2 при оценке с помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ) [14].

Исследования, оценивающие МВД инвазивно или с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с различными пороговыми значениями показали, что от 39 до 54% обследованных имели МВД [15, 16]. Пороговое значение для МВД варьирует в разных исследованиях и зависит от используемых методов (ПЭТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), термодиллюция или доплерография). Пороговое значение CFR составляет <2,0–2,5 [9]. Термодиллюционный CFR <2,0 имеет низкую чувствительность для выявления МВД, но использование того же порогового значения, что и для доплерографии (<2,5), приводит к разумной диагностической точности [17].

Общепринятые сердечно-сосудистые факторы риска (ССФР): курение, возраст, сахарный диабет (СД), артериальная гипертония (АГ) и дислипидемия – тесно связаны с МВД [15]. Появляется все больше доказательств того, что психосоциальный стресс участвует в развитии коронарных вазомоторных расстройств [19]. В связи с этим представляется крайне актуальной комплексная борьба с указанными ССФР на всех этапах ведения пациентов с ANOCA вне зависимости от эндотипа. К сожалению, важность интенсивного воздействия на указанные ССФР недооценивается в реальной клинической практике, хотя позитивное влияние основных классов антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК)) на функцию эндотелия давно и убедительно доказано. Также имеется достаточно данных о положительном влиянии статинов на функциональное состояние



эндотелия, которое достигается при длительном приеме препаратов этого класса, что также не всегда принимается во внимание при составлении плана долгосрочного ведения пациентов с ANOCA.

Стенокардия/ишемия с необструктивными КА приводит к ухудшению качества жизни, увеличению риска инвалидности и нежелательных явлений, включая смертность, заболеваемость, расходы на здравоохранение, повторные госпитализации и повторные ИКАГ [20]. Частота смерти от всех причин и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с необструктивным атеросклерозом была выше, чем у пациентов с ангиографически нормальными эпикардиальными сосудами [21]. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с МВС, диагностированным с помощью ПЭТ или ТТ-ЭхоКГ, в 2–4 раза выше [20]. Наличие МВС было связано с повышением частоты основных неблагоприятных сердечных событий в течение 5-летнего периода наблюдения и по данным авторов [22]. Вместе с тем в группе пациентов с ANOCA/INOCA аномальные результаты неинвазивного тестирования не позволили выявить пациентов с более высоким риском долгосрочных сердечно-сосудистых событий [23].

Единой точки зрения на диагностические критерии ANOCA нет. Диагноз ANOCA/INOCA основывается исключительно на инвазивной функциональной оценке коронарной микроциркуляции, однако ни одна методика не позволяет напрямую визуализировать коронарную микроциркуляцию *in vivo* у людей. Было разработано несколько неинвазивных и инвазивных тестов для оценки коронарной микрососудистой функции. Неинвазивные тесты (стресс-ЭхоКГ, ПЭТ, перфузионная компьютерная томография (КТ) и МРТ) позволяют диагностировать ANOCA/INOCA путем измерения резерва коронарного кровотока (РКК). Эти методы имеют превосходную отрицательную прогностическую ценность, но положительная прогностическая ценность является проблемой для большинства из них, поскольку обструкция КА должна быть исключена до того, как можно будет поставить диагноз МВД. Только гибридные методы, такие как КТ с перфузией и ПЭТ-КТ, предлагаю комбинированную визуализацию эпикардиальных коронарных артерий и функциональное тестирование коронарной микроциркуляции в одном teste, но их доступность в реальной клинической практике ограничена.

Инвазивное коронарное функциональное тестирование состоит из комплексной оценки коронарного кровообращения в одной процедуре путем объединения ангиографии, прямой инвазивной оценки коронарной гемодинамики с помощью измерения внутрикоронарного давления и потока либо методом термодиллюции (бюллюс/непрерывно), либо методом Допплера, а также фармакологического вазомоторного тестирования. Недавно был предложен стандартизованный протокол [9].

Измерения внутрикоронарного давления и кровотока позволяют оценить гемодинамическую значимость очаговых или диффузных коронарных поражений путем измерения фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК, FFR) или моментального резерва коронарного кровотока (MPK, iFR) и микроциркуляторной функции путем измерения РКК, индекса микроциркуляторной резистентности (ИМР), гиперемического микросудистого сопротивления (Hyperaemic myocardial velocity resistance – HMR) или резерва микроваскулярного сопротивления (Microvascular resistance reserve – MRR).

Коронарная микросудистая дисфункция характеризуется снижением РКК (Cardiac flow reserve – CFR) и повышением микросудистого сопротивления (Index Microcirculatory Resistance – IMR), а также вышеуказанных показателей HMR и MRR. Снижение CFR может быть вызвано структурной или функциональной микросудистой дисфункцией. Функциональная МВД характеризуется повышенным кровотоком в состоянии покоя, связанным с повышенной активностью синтазы оксида азота (NOS), тогда как у пациентов со структурной МВД наблюдается эндотелиальная дисфункция, что приводит к снижению коронарного кровотока во время физических тренировок [1].

Эпикардиальная и микросудистая эндотелийзависимая вазодилатация и вазоспазм тестируются путем внутрикоронарного болясного введения или постепенной инфузии ацетилхолина сначала в малой дозе/степени для оценки эндотелиальной дисфункции на микросудистом или эпикардиальном уровне, а затем в большей дозе/степени, чтобы в конечном итоге вызвать микросудистый или/и эпикардиальный коронарный вазоспазм.

Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой КА (ЛКА) обычно предпочтительна в качестве заранее определенного целевого сосуда, отражающего ее миокардиальную массу и коронарное доминирование. Огибающая ветвь (ОВ) ЛКА также тестируется. Дополнительные исследования в правой коронарной артерии (ПКА) могут быть уместны, если первоначальные тесты отрицательны и клиническое подозрение высоко. В конце процедуры оценивается микроциркуляторная вазомоторная реакция на внутривенное введение эндотелийнезависимого вазодилататора аденоцина и измеряются CFR, IMR, HMR или MRR. У пациентов с противопоказаниями к применению аденоцина можно использовать папаверин, но необходимо соблюдать меры предосторожности, учитывая риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии [1]. Перед тестированием необходимо получить информированное согласие, в котором упоминается нелицензированное парентеральное использование ацетилхолина и введение, выполняемое опытным интервенционным кардиологом.

Основные рекомендации по тестиированию вазомоторной функции КА приведены в табл. 1 [18].

Международная исследовательская группа по коронарным вазомоторным расстройствам предложила стандартизованные критерии для диагностики МВС:

- 1) симптомы, указывающие на ишемию миокарда при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных КА (уменьшение диаметра >50% или FFR <0,80);
- 2) объективные доказательства ишемии миокарда;
- 3) доказательства вазомоторной дисфункции (аномальный IMR, CFR или микросудистый спазм при введении ацетилхолина) [13].

Основная цель тестиирования с ацетилхолином – оценить эндотелиальную функцию и проверить коронарный вазоспазм. Согласно [18], рекомендована начальная доза ацетилхолина 20 мкг. Максимальная доза – 100 мкг для всех пациентов, если спазм не был продемонстрирован при меньшей дозе. Необходимо рассмотреть дозу 200 мкг для пациентов мужского пола, когда спазм сильно подозревается, но не был продемонстрирован при введении ацетилхолина в дозе 100 мкг.



Таблица 1

Краткое изложение подходов, отраженных в различных руководствах, по оценке вазомоторной функции

Table 1

Summary of approaches described in various guidelines for assessing vasomotor function

Руководство	Показания/противопоказания	Класс	Уровень	Фармакологические агенты	Протокол	Диагностические критерии
Рекомендации ESC по ХКС (2019)	<ol style="list-style-type: none"> Измерение CFR с помощью проводника и/или микроциркуляторного сопротивления у пациентов без обструктивной ИБС Внутрикоронарное введение ацетилхолина во время ангиографии для оценки микрососудистого вазоспазма Трансторакальная допплерография ПМЖВ, МРТ или ПЭТ MP для неинвазивной оценки CFR Для выявления коронарного спазма и диагностики места и характера спазма следует рассмотреть возможность проведения внутрикоронарного провокационного теста 	IIa IIb IIb IIa	B B B B	МВД: аденозин Спазм сосудов: ацетилхолин или эргоновин	Нет	<p>МВД: IMR\geq25 или PKK<2,0</p> <p>Вазоспазм: – сильное сужение сосудов; – симптомы стенокардии; – ишемические изменения ЭКГ</p>
Рекомендации AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR по лечению боли в груди (2021)	<ol style="list-style-type: none"> Инвазивное CFT при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС, а также при наличии по крайней мере легкой ишемии на снимках ПЭТ MPI с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС Стресс-МРТ сердца с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС Стресс-ЭхоКГ с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС 	IIa IIa IIa IIb	B B B C	МВД: аденозин Спазм сосудов: ацетилхолин	Нет	<p>CMD: IMR \geq25 или CFR <2,0</p> <p>Вазоспазм: – >90% стеноз; – воспроизведение боли в груди; – ишемические изменения ЭКГ</p>

Примечания: АНА/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR – Американская кардиологическая ассоциация / Американская коллегия кардиологов / Американское общество эхокардиографии / Американская коллегия врачей-пульмонологов / Общество академической неотложной медицины / Общество кардиоваскулярной компьютерной томографии / Общество кардиоваскулярного магнитного резонанса; CFR – резерв коронарного кровотока; CFT – тестирование коронарной функции; IMR – индекс микроциркуляторного сопротивления; ПЭТ MPI – позитронно-эмиссионная томография с визуализацией перфузии миокарда.

Общее количество введенных доз – 2 (20 мкг и 100 мкг). Одной дозы достаточно, если спазм проявляется при меньшей дозе; введение третьей дозы (200 мкг) можно рассмотреть, если спазм не проявляется при большей дозе, но есть серьезные подозрения на его наличие.

Малая доза (20 мкг) для оценки эндотелиальной функции вводится в виде медленной инфузии/инъекции в течение 2–3 минут. Большая доза (100 мкг) для оценки коронарного спазма вводится в виде более быстрого болюса в течение 30–60 секунд, в зависимости от переносимости.

Некоторые операторы предпочитают вводить ацетилхолин непосредственно через направляющий катетер, тогда как другие прибегают к избирательному введению в интересующую коронарную артерию (обычно в ПМЖВ) с помощью микрокатетера. На сегодняшний день нет данных, позволяющих предположить, что один метод по сравнению с другим больше влияет на частоту спазма или точность диагностики [18].

Описанные функциональные тесты не внедрены в Республике Беларусь, что еще больше затрудняет диагностику АНОСА/ИНОСА. Поэтому перспективным является поиск новых, по возможности неинвазивных методов диагностики указанных состояний. Крайне интересным становится изучение микроваскулярной функции с помощью биомаркеров.

По мнению [24], МВД представляет собой раннюю функциональную характеристику старения коронарных сосудов. Клото (α-клото) – это циркулирующий белок, обратно связанный с физиологическим старением. Авторы [25] исследовали низкий уровень клото как потенциальный маркер старения сосудов у пациентов с МВД и без ИБС при формировании микроваскулярной дисфункции. Пациенты, которым проводилась несрочная ИКАГ из-за боли в груди, у которых не было ИБС, прошли инвазивное функциональное тестирование. МВД определялась как увеличение коронарного кровотока $\leq 50\%$ в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина или РКК ≤ 2 раз. Свежая артериальная цельная кровь использовалась для анализа циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников с помощью проточной цитометрии. Хранящаяся артериальная плазма использовалась для анализа клото с помощью ИФА. Участники с МВД ($n=62$) сравнивались с участниками без МВД ($n=36$). Возраст участников с МВД составлял 55 ± 10 лет (против 51 ± 11 лет; $P=0,07$), и 73% из них были женщинами (против 81%; $P=0,38$). Традиционные ССФР были схожи между группами. Пациенты с МВД имели более низкий уровень клото ($0,88 \pm 1,50$ против $1,75 \pm 2,38$ нг/мл; $P=0,03$), и шансы низкого уровня клото при МВД были значительными в модели логистической регрессии после корректировки на традиционные ССФР (коэффициент шансов [OR] 0,80; 95% ДИ 0,636–0,996; $P=0,05$). Более высокий уровень клото был связан с большим количеством эндотелиальных клеток-предшественников с сосудистым регенеративным потенциалом (CD34+ и CD34+ CD133+ KDR+). Среди подгруппы пациентов с риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний <5% ($n=58$) МВД оставалась связанный с более низким уровнем клото (OR 0,80; 95% ДИ 0,636–0,996; $P=0,047$). Авторы пришли к выводу, что альфа-клото может быть биомаркером МВД и терапевтической мишенью для групп пациентов без значительного традиционного сердечно-сосудистого риска [25].

Лечение МВС должно быть ориентировано на пациента с использованием многофакторного подхода [1]. У всех пациентов с установленным диагнозом АНОСА/ИНОСА из-за частого наличия коронарного атероскллероза и эндотелиальной дисфункции оправдано индивидуальное консультирование по факторам образа жизни для устранения ССФР, уменьшения симптомов и улучшения качества жизни и прогноза [1].



Лечение симптомов стенокардии у пациентов с ANOCA/INOCA является сложной задачей, поскольку пациенты представляют собой гетерогенную группу, а рандомизированные клинические исследования (РКИ) отсутствуют. Небольшое исследование [26] показало, что стратифицированный алгоритм антиангинальной терапии, основанный на коронарном функциональном тестировании, привел к улучшению симптомов стенокардии и качества жизни по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию.

У пациентов с МВС и сниженным CFR и/или повышенным IMR (что может отражать ремоделирование артериол) используются бета-блокаторы, БКК, ранолазин и иАПФ [27]. У этих пациентов антиишемическая терапия амлодипином или ранолазином привела к значительному улучшению времени выполнения физической нагрузки по данным стресс-тестов [28, 29].

Никорандил – комбинаторный вазодилататор, действующий посредством активации нитратных и калиевых каналов, может быть эффективной альтернативой, хотя побочные эффекты такой терапии довольно часты [30]. Терапию первой линии можно также комбинировать с ранолазином – антиангинальным средством, которое улучшает релаксацию миоцитов и желудочковую податливость за счет снижения перегрузки натрием и кальцием [31]. Стимуляция спинного мозга является вариантом для пациентов, которые остаются рефрактерными к медикаментозной терапии [32].

В настоящее время проводится несколько исследований, оценивающих методы лечения, специфичные для ANOCA/INOCA. В исследовании Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease (WARRIOR, NCT03417388) проводится набор субъектов для участия в многоцентровой проспективной рандомизированной слепой оценке результатов для анализа интенсивной терапии статинами и иАПФ/БРА (интенсивная медикаментозная терапия при ишемии) по сравнению с обычным лечением у симптомных женщин с ANOCA.

В исследовании Precision Medicine с зиботентаном при микрососудистой стенокардии (PRIZE) есть многообещающие перспективы (NCT04097314). Зиботентан – это пероральный антагонист рецепторов эндотелина А, который может принести пользу, противодействуя сообщаемому вазоконстрикторному ответу коронарных микрососудов на эндотелин [1].

Эмпирические наблюдения показывают, что имплантация редуктора коронарного синуса (КС) может улучшить перфузию миокарда и уменьшить симптомы у пациентов с МВС, как и у пациентов с рефрактерной стенокардией, вызванной ИБС. Однако физиологические механизмы этого наблюдения и роль коронарного венозного кронообращения в модуляции (микрососудистой) гемодинамики остаются неясными.

Исследование [33] ставило целью выяснить, способно ли повышение давления в КС привести к измеримым изменениям коронарного микрососудистого сопротивления у пациентов с МВД, что может открыть путь для интервенционного подхода. Это было слепое ложно контролируемое перекрестное РКИ, в котором участники были набраны в период с ноября 2021 года по январь 2023 года. Пациенты были с умеренной/тяжелой стенокардией (класс 2–4 Канадского кардиоваскулярного общества) вследствие МВД (определенной по индексу микрососудистого сопротивления, основанному на термодилюции >25 мм рт. ст. \times с). Вмешательство представляло собой надувание баллона меньшего размера, помещенного в КС, или размещение сдутого баллона в правом предсердии. Измерения проводили в покое и при максимальной

коронарной гиперемии. В исследование включены 20 пациентов (медиана возраста 69 [64–75] лет). Раздувание баллона в КС вызывало достоверное повышение давления в КС в покое и при гиперемии (увеличение на 300% и 317% соответственно по сравнению с имитацией, $p<0,001$), снижение гиперемированного дистального коронарного давления ($p=0,01$) и среднего времени прохождения ($p=0,008$). В результате окклюзия КС привела к снижению коронарного сопротивления в покое ($p=0,005$) и первичной конечной точки – гиперемического коронарного сопротивления ($p<0,001$). Авторы пришли к выводу, что повышение коронарного венозного давления приводило к снижению микрососудистого сопротивления у пациентов с МВС и что этот механизм может иметь потенциальное значение для лечения этого сложного заболевания [33].

Суммируя имеющуюся в настоящий момент доказательную базу относительно диагностики и лечения МВС, ESC предложило следующие подходы к ведению указанной категории пациентов (табл. 2).

Очевидно, что имеющиеся в настоящий момент подходы к лечению МВС недостаточно изучены и эффективны, что диктует необходимость поиска новых направлений. Общеизвестно, что физические тренировки оказывают комплексное позитивное влияние на функциональное состояние системы кровообращения, проявляющееся не только в коррекции ССФР (АГ, СД, дислипидемия), но и в улучшении синтеза факторов метаболической вазодилатации. Именно на этом аспекте может быть основан

Таблица 2

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов со стенокардией/ишемией с необструктивными коронарными артериями (адаптировано по: [1])

Table 2

Recommendations for diagnosis and treatment of patients with angina/ischemia with non-obstructive coronary arteries (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Диагностика эндотипов ANOCA/INOCA		
У пациентов при подозрении на ANOCA/ INOCA с персистирующими, несмотря на медикаментозное лечение, симптомами и худшим качеством жизни инвазивное функциональное коронарное тестирование рекомендуется для выявления потенциально поддающихся лечению эндотипов, а также для улучшения симптомов и качества жизни с учетом выбора и предпочтения пациента	I	B
У пациентов с персистирующими симптомами, с документально подтвержденной или предполагаемой ANOCA/INOCA трансторакальная доплерография ПМЖВ, стресс-ЭхоКГ, МРТ и ПЭТ могут рассматриваться для неинвазивной оценки резерва коронарного/миокардиального кровотока	IIb	B
Ведение ANOCA/INOCA		
У симптомных пациентов с ANOCA/INOCA медикаментозную терапию, основанную на результатах коронарного функционального теста, следует рассмотреть для улучшения симптомов и качества жизни	IIa	A
Для лечения эндотелиальной дисфункции и АПФ следует рассматривать для контроля симптомов	IIa	B
Для лечения МВС, связанной со снижением коронарного/миокардиального резерва кровотока, антиангинальные препараты, направленные на предотвращение ишемии миокарда, следует рассмотреть для контроля симптомов	IIa	B
Нитраты следует рассматривать для предотвращения рецидивов	IIa	B
Для лечения перекрывающихся эндотипов может рассматриваться комбинированная терапия нитратами, БКК и другими сосудорасширяющими средствами	IIb	B



эффект у пациентов с МВС. Однако работ, посвященных анализу эффективности физических тренировок у пациентов с МВС, в доступной литературе мало, имеющиеся исследования противоречивы, проведены на небольших группах пациентов.

Известно, что физические тренировки являются наиболее физиологичным подходом для улучшения адаптивной способности коронарного сосудистого русла, что особенно актуально у пациентов с АНОСА/ИНОСА. В то же время именно эта категория пациентов избегает физических тренировок из-за боязни боли в груди. Установлено, что высокointенсивные интервальные физические тренировки включают в себя повторяющиеся периоды активности короткой продолжительности (подходы), упражнения от высокой до тяжелой или от тяжелой до экстремальной интенсивности, разделенные короткими периодами более низкой интенсивности. Это более эффективно, чем непрерывные физические тренировки. По некоторым данным, пациенты с АНОСА/ИНОСА, прошедшие курс высокointенсивных физических тренировок, имеют наиболее значительное улучшение физической работоспособности. Однако нет никаких последующих наблюдений за продолжением процесса физических тренировок.

Главной целью исследования [34] была оценка влияния высокointенсивных аэробных физических тренировок на коронарный резерв кровотока, физическую работоспособность и эндотелиальную функцию, уровень стенокардии и психологическую функцию у лиц с болью в груди и без обструктивного заболевания КА. Это исследование показало, что, пройдя программу высокointенсивных физических тренировок, пациенты с АНОСА отмечали улучшение физической работоспособности, качества жизни и общего ощущения здоровья. Дальнейшие исследования в этой области могут открыть новое направление в ведении пациентов с АНОСА/ИНОСА.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы и патофизиология сосудистой дисфункции у пациентов со стенокардией и «нормальными» КА все еще недостаточно изучены. Описанный Кемп H.G. в 1973 г. синдром Х не торопится открывать завесу тайны относительно его происхождения и возможностей контроля над ним. Хотя экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования показывают ассоциации и потенциальные связи между окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и ранними обратимыми атерогенными процессами, имеется необходимость дальнейшего продолжения исследований патогенеза состояний, объединенных в настоящий момент понятиями АНОСА/ИНОСА. Крайне актуально проведение крупномасштабных РКИ для оценки эффективности различных методов лечения АНОСА/ИНОСА (как медикаментозных и интервенционных, так и немедикаментозных – физических тренировок, аппаратных методов и т. д.) с обязательной оценкой их влияния на прогноз и качество жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
2. Collet C., Sonck J., Vandeloob B., et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1772–84. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.072

3. Scarsini R, Fezzi S, Leone A.M., et al. Functional patterns of coronary disease: diffuse, focal, and serial lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:2174–91. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.015
4. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1352–71.
5. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3175–81. doi: 10.1093/euroheart/eht351
6. Allaquaband H., Gutierrez D.D., Kadlec A.O. Physiological consequences of coronary arteriolar dysfunction and its influence on cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda).* 2018;33:338–47. doi: 10.1152/physiol00019.2018
7. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117:29–42.
8. Marzilli M., Crea F., Morrone D., et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol.* 2020;314:32–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.074
9. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41:3504–20.
10. Lee S.H., Shin D., Lee J.M., et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e025171. doi: 10.1161/JAHA.121.025171
11. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096
12. Feenstra R.G.T., Boerhout C.K.M., Woudstra J., et al. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15:e012017. doi: 10.1161/circinterventions.122.012017
13. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068
14. Mejia-Renteria H., van der Hoeven N., van de Hoef T.P., et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1041–59. doi: 10.1007/s10554-017-1136-9
15. Pepine C.J., Anderson R.D., Sharaf B.L., et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2825–32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054
16. Murthy V.L., Naya M., Taqueti V.R., et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518–27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507
17. Demir O.M., Boerhout C.K.M., de Waard G.A., et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:1060–70. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.015
18. Samuels B., Shah S., Widmer R., et al. Comprehensive Management of ANOCA, Part 1 – Definition, Patient Population, and Diagnosis: JACC State-of-the-Art Review. *JACC.* 2023 Sep;82(12):1245–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043>
19. Konst R.E., Elias-Smale S.E., Lier A., et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:657–9. doi: 10.1177/2047487318814298
20. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:1–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052
21. Maddox T.M., Stanislawski M.A., Grunwald G.K., et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014;312:1754–63. doi: 10.1001/jama.2014.14681
22. Boerhout C.K.M., de Waard G.A., Lee J.M., et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention.* 2022;18:719–28. doi: 10.4244/eij-d-22-00043
23. van de Hoef T.P., Lee J.M., Boerhout C.K.M., et al. Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:1047–56. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.016
24. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. Jr, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997;96:3390–3395.
25. Akhiyat N., Ozcan I., Gulati R., et al. Patients With Coronary Microvascular Dysfunction Have Less Circulating α-Klotho. *Journal of the American Heart Association.* 2024;13(9):e032143. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.0319>
26. Ford T.J., Stanley B., Sidik N., et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMiCa). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001
27. Kaski J.C., Crea F., Gersh B.J., et al. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation.* 2018;138:1463–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
28. Sinha A., Rahaman H., Douiri A., et al. ChaMP-CMD: a phenotype-blinded, randomized controlled, cross-over trial. *Circulation.* 2024;149:36–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066680
29. Jansen T.P.J., Konst R.E., de Vos A., et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15:1473–84. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.012
30. Guarini G., Huqi A., Morrone D., et al. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacol Ther.* 2014;144:283–302. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.008
31. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol.* 2015;181:376–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.055
32. Imran T.F., Malapero R., Qavi A.H., et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2017;227:535–42. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.105
33. Ullrich H., Hammer P., Olschewski M., et al. Coronary Venous Pressure and Microvascular Hemodynamics in Patients With Microvascular Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Oct 1;8(10):979–983. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2566. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2023 Oct 1;8(10):1000. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3773
34. Røysland I.Ø., Ueland V.I., Larsen A.I. Reassured on a background of vulnerability - people with microvascular angina 12 months after high-intensity physical exercise program. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2023 Dec;18(1):2162452. doi: 10.1080/17482631.2022.2162452



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.010>



Авдеева К.С.^{1,2}, Горбачевский А.В.¹, Невмержицкий В.С.^{3,4}, Григоренко Е.А.^{3,4}✉,
Петелина Т.И.¹, Бессонова М.И.¹, Митьковская Н.П.^{3,4}

¹Тюменский кардиологический научный центр Томского национального
исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

³Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

⁴Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Перспективы использования индекса триглицериды – глюкоза при прогнозировании развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с инсулинерезистентностью: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: изучение опубликованных научных исследований – Авдеева К.С.; сбор научного материала для анализа, написание текста – Горбачевский А.В.; написание текста – Невмержицкий В.С.; редактирование текста – Григоренко Е.А.; анализ результатов клинических исследований с позиции доказательной медицины – Петелина Т.И.; редактирование текста – Бессонова М.И.; анализ научных публикаций, редактирование текста – Митьковская Н.П.

Подана: 14.07.2025

Принята: 24.10.2025

Контакты: alegr@tut.by

Резюме

Введение. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Для разработки оптимальных стратегий профилактики и лечения сердечной недостаточности необходимо понимание ее патогенеза, внедрение новых методов прогнозирования ее развития и ранней диагностики заболеваний, приводящих к формированию и прогрессированию СНсФВ.

Цель. Поиск и обобщение имеющихся литературных данных о роли инсулинерезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирения в развитии СНсФВ, а также возможностей использования индекса триглицериды – глюкоза для прогнозирования ее развития и прогрессирования.

Материалы и методы. В работе использовались данные опубликованных исследований в научных базах PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science, Google Scholar, зарегистрированных с 2015 по 2025 год. Выбор публикаций был осуществлен по следующим ключевым словам: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, инсулинерезистентность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, индекс триглицериды – глюкоза. Изучены и проанализированы научные данные 153 источников.

Результаты. Определение метаболической траектории изменений сердечно-сосудистой системы с помощью оценки сократимости миокарда и показателей индекса триглицериды – глюкоза является перспективным направлением улучшения

диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и реклассификации кардиоваскулярного риска у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, инсулинерезистентность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, нутритивный стресс, индекс триглицериды – глюкоза

Avdeeva K.^{1,2}, Gorbachevskii A.¹, Nevmerzhitskiy V.^{3,4}, Grigorenko E.^{3,4}✉, Petelina T.¹, Bessonova M.¹, Mitkovskaya N.^{3,4}

¹ Tyumen Cardiology Research Center of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Prospects of Using the Triglycerides – Glucose Index in Predicting Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Insulin Resistance: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution published scientific studies overview – Avdeeva K.; collection of scientific material for analysis, text writing – Gorbachevskii A.; text writing – Nevmerzhitskiy V.; text editing – Grigorenko E.; clinical trials results analysis by evidence-based medicine – Petelina T.; text editing – Bessonova M.; analysis of scientific publications, text editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 14.07.2025

Accepted: 24.10.2025

Contacts: alegr@tut.by

Abstract

Introduction. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is one of the most challenging issues of modern cardiology. To elaborate optimal strategies for heart failure prevention and treatment, it is necessary to understand its pathogenesis, introduce new methods for predicting its occurrence, and early diagnosis of diseases leading to heart failure onset and progression.

Purpose. To search for and summarize the available literature data on the roles of insulin resistance, type 2 diabetes, and obesity in HFpEF onset, as well as triglyceride – glucose (TyG) index opportunities for prognosis of the disease onset and progression.

Materials and methods. The study used data from researches published in the scientific databases PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science, and Google Scholar, which were registered from 2015 to 2025 and focused on CHconservation, insulin resistance, and the role of the triglyceride-glucose index (TyG) in its assessment. The following keywords were used to analyze publications: heart failure with preserved ejection fraction, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and triglyceride – glucose index. A total of 153 sources were analyzed. Articles that did not fully match the query were excluded from the analysis.



Results. Given the role of glucose and triglycerides, as well as insulin resistance, in myocardial metabolism in norm and pathology, it is promising to determine the metabolic trajectory as early as possible by assessing insulin resistance using the triglyceride – glucose index, as well as indicators of myocardial contractility.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, nutritional stress, triglyceride – glucose index

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – гетерогенный клинический синдром, приводящий к инвалидизации пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК), характеризующийся высокой заболеваемостью и смертностью [1].

В зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на момент постановки диагноза ХСН подразделяется на 3 типа:

- 1) ХСН со сниженной фракцией выброса, где ФВ ЛЖ составляет менее 40%;
- 2) ХСН с промежуточной фракцией выброса, при которой ФВ ЛЖ – 41–49%;
- 3) ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), при которой ФВ ЛЖ более 50% [2].

СНсФВ характеризуется появлением у пациента клинических симптомов при нормальной физической активности, нарушением расслабления левого желудочка (ЛЖ), его систолической функции, включая изменения продольной деформации миокарда (Global Longitudinal Strain, GLS), а также задержкой жидкости и натрия. Основным фактором, влияющим на увеличение распространенности СНсФВ, является глобальный рост числа пациентов, имеющих коморбидные кардиометаболические заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) [1, 3, 4].

Первое упоминание о СН с нормальной систолической функцией появилось в научной литературе в 1984 г., когда у трети пациентов с клиническими признаками и диагностическими критериями ХСН был описан данный синдром. Существенные изменения в понимании патогенеза и причин развития СНсФВ произошли в XXI веке, когда обнаружилась связь ХСН с метаболическим синдромом и ожирением. Было доказано, что избыточная масса тела ассоциирована с развитием неспецифического воспаления, артериальной гипертензии, инсулинерезистентности (ИР) и дислипидемии, ухудшением диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ, снижением физической работоспособности пациентов и развитием определенного фенотипа ХСН – СНсФВ [5, 6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск и обобщение имеющихся литературных данных о роли инсулинерезистентности, сахарного диабета 2-го типа и ожирения в развитии СНсФВ, а также возможностей использования индекса триглицериды – глюкоза для прогнозирования ее развития и прогрессирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались данные исследований, опубликованных в научных базах PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science,

Google Scholar, зарегистрированных с 2015 по 2025 год. Выбор публикаций был осуществлен по следующим ключевым словам: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, инсулинерезистентность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, индекс триглицериды – глюкоза. Изучены и проанализированы научные данные 153 источников.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя изначально считалось, что развитие СНсФВ в первую очередь обусловлено нарушениями внутрисердечной гемодинамики, гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией, в настоящее время понимание вклада ожирения и СД 2-го типа в патогенез СНсФВ сформировали представление о данном клиническом синдроме как о мультисистемном патологическом процессе, затрагивающем сердце, легкие, почки, скелетные мышцы, жировую ткань и влияющем на активность иммунных и воспалительных реакций. Отличительной чертой пациентов с СНсФВ является наличие у них множества коморбидных и сопутствующих заболеваний, которые в совокупности определяют сложность данного клинического синдрома.

На основании эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей можно выделить несколько фенотипов СНсФВ [4, 7]. Фенотипирование, основанное на патогенетических механизмах развития СНсФВ, является перспективным направлением в изучении ХСН, поскольку позволяет выбрать верную тактику профилактики, диагностики, лечения и реабилитации данной категории пациентов с учетом гендерных, гемодинамических, воспалительных и метаболических изменений [8–10].

Согласно данным Смирновой Е.А. и соавт., пациентов с СНсФВ можно разделить на 3 основных фенотипа (табл. 1). Важно отметить, что кардиометаболические нарушения в виде СД 2-го типа и ожирения характерны для фенотипов № 2 и № 3 с суммарной частотой их выявления до 70%.

Согласно данным обзора Packer M. et al., кардиометаболический фенотип СНсФВ характеризуется повышением в крови уровней биомаркеров воспаления, увеличением содержания эпикардиальной жировой ткани, дисфункцией эндотелия микросудов, нормальными или повышенными показателями объема левого желудочка и систолического артериального давления. Широкий спектр адипогенных метаболических и системных воспалительных заболеваний, таких как ожирение, СД 2-го типа,

Таблица 1
Основные фенотипы пациентов с СНсФВ [9]
Table 1
Main phenotypes of patients with HFrEF [9]

Показатели	Фенотип № 1	Фенотип № 2	Фенотип № 3
Частота встречаемости	30,1%	40,5%	29,4%
Основные характеристики	«Хрупкие» мультиморбидные	Кардиометаболические нарушения ИБС	ФП (пароксизмальная форма)
Особенности клиники	ФП, ХБП, анемия, патология щитовидной железы	Ожирение, дислипидемия, СД 2-го типа, ИБС	Ожирение, дислипидемия, СД 2-го типа, ФП

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.



метаболический синдром, ревматоидный артрит и псориаз, может приводить к развитию данного фенотипа СН, основные клинические и патофизиологические характеристики которого приведены в табл. 2 и 3 [11].

Возросшая распространенность кардиометаболических заболеваний в общей популяции привела к росту числа лиц, у которых развивается кардиометаболический фенотип СНсФВ, являющийся результатом сочетания метаболического стресса (ожирение), гемодинамического стресса (артериальная гипертензия), активации системного воспаления. Таким образом, кардиометаболическая ХСН – это особый

Таблица 2

Основные клинические и патофизиологические характеристики воспалительно-метаболического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [11]

Table 2

Main clinical and pathophysiological characteristics of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction [11]

Основные характеристики	
Одышка при физической нагрузке	
Наличие хронического системного воспалительного или метаболического заболевания (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ревматоидный артрит, псориаз)	
Повышение уровней биомаркеров системного воспаления и/или инсулинерезистентности	
Незначительное повышение систолического артериального давления	
Нормальный или увеличенный объем левого желудочка с нарушениями диастолического наполнения, но без выраженного утолщения межжелудочковой перегородки по данным эхокардиографического исследования	
Увеличение объема эпикардиальной жировой ткани с различной степенью фиброза по данным магнитно-резонансной томографии	
Дисфункция коронарных микрососудов по данным провокационных тестов при неинвазивной визуализации	
Нарушение функции почек (СКФ 50–80 мл/мин/1,73 м ²), сопровождающееся увеличением количества периренального жира или микрососудистыми заболеваниями почек	
Нарушение системной венозной емкости (часто с увеличением объема плазмы), приводящее к увеличению объема циркулирующей крови	
Преимущественно женский пол	

Таблица 3

Системные воспалительные, метаболические и гормональные нарушения, сопровождающиеся увеличением объема эпикардиальной жировой ткани, а также повышенным риском развития СНсФВ [11]

Table 3

Systemic inflammatory, metabolic, and hormonal disorders accompanied by an increase in the volume of epicardial adipose tissue, as well as an increased risk of developing HFpEF [11]

Хронические адипогенные метаболические и гормональные нарушения	Хронические системные воспалительные заболевания
Ожирение	Ревматоидный артрит
Сахарный диабет	Системная красная волчанка
Метаболический синдром	Псориаз
Неалкогольная жировая болезнь печени	Системный склероз
Гипотиреоз	Воспалительные заболевания кишечника
Гиперкортицизм	Хронические заболевания почек
Первичный гиперальдостеронизм	Бронхиальная астма Рассеянный склероз

фенотип СНсФВ, характеризующийся широкой распространенностю среди данной категории пациентов коморбидных кардиометаболических заболеваний, которые способствуют развитию и прогрессированию ремоделирования ЛЖ и дисфункции миокарда [3].

Особенности метаболизма миокарда у пациентов с СНсФВ

В течение жизни сердце сокращается более 3 миллиардов раз, используя за сутки количество аденоинтрифосфата (АТФ), в 20 раз превышающее массу миокарда. С учетом высокого энергопотребления сердце очень зависит от поступления субстратов, которые используются для выработки АТФ в митохондриях. Жирные кислоты (40–60%) и глюкоза (20–40%) являются основными продуктами, из которых синтезируется АТФ [12, 13]. Здоровое сердце обладает метаболической гибкостью, которая представляет собой состояние свободного переключения между энергетическими субстратами в зависимости от таких факторов, как физическая нагрузка, нейрогуморальная активность и/или доступность пищевых продуктов. Митохондрии лучше всего функционируют в условиях, когда АТФ вырабатывается из одного вида топлива за цикл, поскольку высокая скорость окисления липидов подавляет катаболизм глюкозы, и наоборот [14].

Метаболическая гибкость в выборе источника энергии возникает во время перехода от состояния сытости к состоянию голода, поскольку помогает предотвратить развитие гипергликемии после приема пищи и одновременно обеспечить достаточное количество глюкозы в крови во время голода. В современную эпоху, которая характеризуется хроническим перееданием, избыточное поступление высокоэнергетической пищи приводит к повышению потенциала митохондриальных мембран, что способствует выработке активных форм кислорода, повреждению клеток и в конечном счете развитию кардиометаболических заболеваний. Ключевую роль в данном патофизиологическом процессе играет формирование ИР. При малоподвижном образе жизни дисбаланс между доставкой и использованием энергии в митохондриях усугубляется. Таким образом, кардиометаболические заболевания рассматриваются как болезни нарушения метаболической гибкости, при которых избыток питательных веществ приводит к патологическому изменению переключения между источниками энергии, митохондриальной дисфункции и возникновению ассоциированной с ее развитием кардиомиопатии [15, 16].

Метаболические изменения в миокарде напрямую способствуют патологическому прогрессированию БСК и ХСН. Пусковыми механизмами их развития являются окислительный стресс, системное воспаление, митохондриальная дисфункция и метаболическое перепрограммирование. На начальной стадии развития ХСН количество и активность митохондрий в кардиомиоцитах постепенно уменьшается, что приводит к замедлению окислительного метаболизма и истощению запасов АТФ. Данные изменения энергетических процессов в сердце могут быть, по крайней мере частично, ассоциированы с прогрессированием сердечной дисфункции при СНсФВ [12–14].

Тесная связь между развитием ожирения и СД 2-го типа привела к появлению термина Diabesity (диабет – ожирение), отражающего их совокупное негативное влияние на показатели здоровья. Раннее выявление влияния диабетического ожирения на сердечно-сосудистую систему позволит персонализированно и прецизионно применять эффективные методы диагностики, профилактики и лечения,



предупреждая развитие и прогрессирование ремоделирования миокарда и, как следствие, ХСН [17].

Ассоциация СНсФВ с ожирением, инсулинерезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа

В XXI веке человечество столкнулось с беспрецедентными проблемами, вызванными 2 крупными эпидемиями: ожирением и сердечной недостаточностью. Ожирение, метаболический синдром, СД 2-го типа и ХСН эпидемиологически и патофизиологически взаимосвязаны: большинство пациентов с СНсФВ имеют избыточный вес, а увеличение жировой массы тела связано с изменениями структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы [7].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует ожирение как состояние, при котором индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м². Однако определение, основанное на расчете ИМТ, не отражает всей патофизиологической сложности коморбидных ожирению заболеваний. Ассоциация по лечению ожирения (Obesity Medicine Association, OMA) описывает его как «хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание», которое возникает в результате увеличения количества жира в организме. Согласно этому определению, избыток жира в организме приводит к дисфункции жировой ткани, вызывает неблагоприятные метаболические (адипозопатия), биомеханические и психосоциальные последствия. На сегодняшний день ожирение из распространенного заболевания переросло в глобальную эпидемию, поскольку примерно 43% населения мира, или 2,5 миллиарда взрослых, имеют избыточный вес, при этом 16% из них соответствуют критериям ожирения, основанным на расчете ИМТ.

У пациентов с ожирением профиль выработки висцеральной жировой тканью гормонов, которые влияют на обмен веществ, иммунную функцию и воспаление, смещается в сторону адипокинов с провоспалительным действием, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и лептин, в то время как секреция противовоспалительных адипокинов, таких как адипонектин, снижается. Этот дисбаланс в выработке гормонов приводит к активации системного воспаления, неблагоприятным эндокринным и иммунным реакциям, которые напрямую ведут к развитию ИР и БСК [18].

Современные научные данные изменили представление о влиянии ожирения на развитие СНсФВ: из механической причины одышки оно превратилось в сопутствующий фактор, а затем в первичную причину СНсФВ, опосредованно вызывающую множественные пагубные изменения в структуре, функции и метаболизме миокарда, легких, скелетных мышц, почек и печени. В основе этих изменений лежит системное воспаление, нейрогуморальная активация, вегетативная дисрегуляция, рост и перераспределение гемодинамической нагрузки [19].

Важно отметить, что ключевую роль в развитии ожирения, так же как и СД 2-го типа, играет ИР, для которой характерно нарушение биологической реакции тканей-мишеней на стимуляцию инсулином, что приводит к компенсаторному увеличению выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы и развитию гиперинсулинемии. Ранее считалось, что ИР развивается преимущественно в печени, жировой ткани и скелетных мышцах, но, согласно современным данным, все ткани, в которых есть инсулиновые рецепторы, могут стать инсулинерезистентными [20–22].

ИР способна запускать воспалительные сигнальные пути, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, интерлейкин-1 β (IL-1 β), которые смещают поляризацию макрофагов жировой ткани в провоспалительную сторону, что стимулирует дальнейшую выработку цитокинов и поддерживает системное неспецифическое воспаление. Помимо воспалительной реакции при ожирении ИР также усиливает гиперактивацию симпатаoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, способствует увеличению объема циркулирующей крови на фоне повышения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, что приводит к увеличению сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления сосудов [23, 24]. Таким образом, ИР – это в первую очередь приобретенное состояние, связанное с избытком жира в организме. Развитие ИР приводит к нарушению утилизации глюкозы инсулинерезистентными тканями, а возникающая в результате гиперинсулинемия еще больше усугубляет ИР, замыкая порочный круг до тех пор, пока активность бета-клеток поджелудочной железы не перестанет удовлетворять потребность в инсулине, вызванную ИР, что приведет к развитию гипергликемии до уровня показателей, характерных для СД 2-го типа. Согласно Prentki M., данное явление называется «метаболическим стрессом, вызванным питательными веществами», или «нутристрессом» [21, 25]. По своей сути ИР характеризуется гипергликемией и компенсаторной гиперинсулинемией, которые в долгосрочной перспективе могут привести к истощению бета-клеток. В данном контексте необходимо упомянуть работу Nolan C.J., Prentki M., согласно которой ИР рассматривается не как патологическое явление, а как защитная реакция тканей, в том числе миокарда, развивающаяся в ответ на метаболический стресс [23, 26].

ИР в качестве патогенетического драйвера СД 2-го типа, с одной стороны, тесно связана с абдоминальным ожирением, с другой – коррелирует с развитием СНсФВ. Важным механизмом, посредством которого ИР и гипергликемия способствуют развитию ХСН, является повышенная выработка конечных продуктов гликации, поскольку подвергшиеся гликации белки запускают образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывают воспаление как в миокарде, так и в микроциркуляторном русле, инициируя и поддерживая патогенетические механизмы эндотелиальной дисфункции. Самоподдерживающиеся процессы окислительного стресса и воспаления приводят к дисфункции митохондрий, в результате чего уменьшается выработка АТФ, снижается поглощение кальция саркоплазматическим ретикулумом, угнетается сила сердечных сокращений, формируется и закрепляется отрицательный инотропный эффект, происходит дальнейшее развитие органических изменений в миокарде в виде интерстициального фиброза. Все эти факторы в совокупности определяют высокие риски формирования СНсФВ, причем патологический процесс в сердце запускается задолго до развития СД 2-го типа, уже на стадии ИР и преддиабета [27].

Преддиабет значительно повышает риск развития БСК на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от формирования эндотелиальной дисфункции до ХСН, причем нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ наблюдается на всех этапах диабетического континуума, включая преддиабет (относительный риск диастолической дисфункции 1,77 (95% ДИ 1,10–2,86) по сравнению с нормогликемией), и прогрессирует по мере утяжеления дисгликемии [28].



Согласно данным Ni W. et al., у более чем 80% пациентов с СНсФВ диагностируется избыточный вес или ожирение, более 40% страдают гиперлипидемией, у 20–40% выявляется СД 2-го типа [29]. В исследовании PARAGON-HF было обнаружено, что СД 2-го типа и состояние преддиабета в совокупности наблюдается у 2/3 пациентов с СНсФВ. Это подчеркивает важность дисгликемии в развитии данного фенотипа ХСН, сопровождающегося гипертрофией миокарда и фиброзом, возникновение и прогрессирование которых ассоциировано с гипергликемией, гиперинсулинемией, липотоксичностью и нарушением метаболизма в миокарде. Выявление преддиабета у 36% участников исследования PARAGON-HF подтвердило факт негативных метаболических последствий дисгликемии для сердца на ранней стадии ее развития [30].

Согласно данным рандомизированного исследования Op den Kamp Y.J.M. et al., метаболические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) на примере дапаглифлозина имитируют последствия ограничения калорийности рациона путем усиления окисления жиров и повышения чувствительности печени и жировой ткани к инсулину [31]. Прямая связь патогенеза СНсФВ с нарушением метаболизма глюкозы подтверждается эффективностью применения у данной категории пациентов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые, наряду с ингибиторами SGLT2, используются в лечении СНсФВ и СД 2-го типа. Согласно данным метаанализа Albulushi A. et al., в который были включены 3428 пациентов, ингибиторы SGLT2 более эффективно влияли на снижение скорости развития фиброза миокарда по сравнению с ГПП-1 [32].

Несмотря на то что в настоящее время медикаментозные методы лечения обменных нарушений широко используются в клинической практике, фундаментом терапии и основой профилактики ожирения и нарушений углеводного обмена является модификация образа жизни. По мнению Лавреновой Е.А. и Драпкиной О.М., порочный круг процессов, связанных с ИР, необходимо разрывать на ранней стадии их появления [24]. Согласно данным метаанализа Cai X. et al., включавшего 15 исследований, в которых приняли участие 9 827 430 пациентов, было установлено, что наличие у пациентов преддиабета по сравнению с лицами с нормогликемией связано с повышенным риском развития ХСН [33].

Поскольку ожирение и ассоциированные с ним другие нарушения обмена веществ, развиваясь в раннем возрасте, сохраняются во взрослой жизни пациентов, определение динамики изменения кардиометаболических показателей сохраняет научную актуальность и практическую значимость [34, 35]. С учетом того, что ИР предшествует развитию СД 2-го типа на 10–15 лет, является автономным фактором риска развития СНсФВ и может рассматриваться в качестве патогенетической мишени в лечении ХСН, оценка и реклассификация кардиометаболического риска требует максимально раннего выявления ИР [21, 24, 27].

Принципы диагностики СНсФВ и инсулинерезистентности

С учетом многовекторности этиологии и патогенеза СНсФВ диагностика и определение прогноза при данной патологии представляет собой сложную научно-практическую задачу. Согласно мнению Ивановой А.А. и соавт., факт наличия одышки при СД 2-го типа позволяет с высокой вероятностью предполагать развитие у пациента ремоделирования миокарда и СНсФВ, наличие которых должно быть подтверждено результатами лабораторно-инструментальных диагностических исследований

Таблица 4
Показатели прогнозирования смертности пациентов с СНсФВ [38]
Table 4
Indicators for predicting mortality in patients with HFpEF [38]

Лабораторные показатели	Инструментальные показатели	Прочие показатели
Уровень натрийуретического пептида В-типа ≥ 600 пг/мл	Размер левого предсердия ≥ 46 мм	Возраст ≥ 65 лет
Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $< 6\%$ или $\geq 8\%$	Умеренная или тяжелая митральная недостаточность	Индекс массы тела < 30
Уровень триглицеридов < 70 мг/дл или ≥ 200 мг/дл	Толщина задней стенки левого желудочка < 10 мм или ≥ 13 мм	Высокая частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в течение последних 3 лет
Уровень мочевой кислоты ≥ 7 мг/дл	Конечный диастолический размер ЛЖ < 40 мм или ≥ 56 мм	
Уровень азота мочевины в крови ≥ 20 мг/дл	Толщина межжелудочковой перегородки < 11 мм или ≥ 20 мм	Наличие фибрилляции предсердий
Диснатриемия		

[36–38]. В исследовании Chang C.Y. et al. путем обследования 6092 пациентов с помощью технологии машинного обучения были определены 15 наиболее значимых показателей прогнозирования смертности при СНсФВ (табл. 4).

Данная модель продемонстрировала высокую внешнюю обобщающую способность с площадью под кривой валидации 86,9%. В течение 2,9 года наблюдения у 37,7% пациентов из основной группы и у 36,0% пациентов из контрольной группы была диагностирована ХСН и/или наступила смерть от БСК [38]. С учетом высоких показателей смертности представляется целесообразным оценивать риск развития СНсФВ на ранней стадии возникновения ИР. В настоящее время существует большое количество методов определения ИР, которые варьируют от сложных, трудоемких, инвазивных процедур, таких как метод инсулинового зажима (клэмпа) – «золотой стандарт» диагностики ИР, до простых суррогатных тестов [39, 40].

Обследование 8693 человек в работе Ni W. et al., посвященной сравнению различных индексов ИР при создании моделей прогнозирования исходов у пациентов с СНсФВ, включало определение следующих показателей:

- индекса триглицеридов и глюкозы (TyG);
- индекса TyG и индекса массы тела (TyG-ИМТ);
- индекса атерогенности плазмы (AIP);
- метаболического показателя ИР (METS-IR).

Высокие значения всех 4 индексов ИР были ассоциированы с высоким кардиоваскулярным риском, но среди всех показателей именно индекс TyG продемонстрировал наилучшую способность к дискриминации и переклассификации, обеспечив наибольшую дополнительную ценность при прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений и значительно превзойдя другие индексы в оценке кардиоваскулярных рисков у пациентов с СНсФВ [29].

Индекс TyG рассчитывается по формуле $\ln [\text{триглицериды натощак (мг/дл)} \times \text{глюкоза в плазме натощак (мг/дл)} / 2]$. Его использование впервые было предложено в 2008 г. Simental-Mendía L.E. et al. в качестве суррогатного критерия для выявления ИР. Значение индекса TyG 4,65 продемонстрировало высокие показатели



чувствительности – 84,0%, специфичности – 45,0%. Данный показатель был признан полезным в качестве косвенного маркера наличия ИР у внешне здоровых людей. В 2016 г. десятилетнее наблюдение за 5014 пациентами позволило Sánchez-Íñigo L. et al. установить достоверную связь между показателями индекса TyG и высоким риском развития БСК, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска. Данная работа стала одним из первых исследований, показавших тесную связь между индексом TyG и вероятностью развития БСК [41, 42], а индекс TyG был признан надежным альтернативным маркером ИР. В последние годы было проведено значительное количество исследований, которые предоставили убедительные статистические данные о том, что увеличение индекса TyG ассоциировано с развитием и прогрессированием БСК, связанных с атеросклерозом. Включение индекса TyG в прогностические модели может быть полезным для реклассификации сердечно-сосудистого риска и обоснования применения персонализированных прецизионных методов диагностики, лечения и профилактики ХСН [43].

Исследования связи индекса TyG с развитием и прогрессированием СНсФВ

Zhang S. et al. на основании обследования 427 пациентов с ХСН была изучена взаимосвязь между индексом TyG и глобальной продольной деформацией ЛЖ (GLS). Установлено, что величина индекса TyG была ассоциирована со снижением GLS в группах пациентов с СН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса. Это позволило предположить, что высокие значения индекса TyG ($\geq 4,65$) независимо связаны с более тяжелой левожелудочковой недостаточностью, несмотря на поправку, учитывающую влияние на сократительную функцию миокарда таких факторов риска, как возраст, пол, курение, артериальная гипертензия, СД 2-го типа, ФВ ЛЖ [44].

В исследованиях Nas N. et al. была продемонстрирована связь между индексом TyG и индексом производительности миокарда, который рассчитывался путем деления суммы времени изоволюметрического сокращения и времени изоволюметрического расслабления на время выброса крови из ЛЖ с целью выявления ранних признаков ХСН при отсутствии клинических симптомов. Тот факт, что индекс TyG был выше в группе лиц с высокой производительностью миокарда по сравнению с нормальной производительностью, предполагал наличие связи между метаболическими нарушениями в миокарде и его субклинической дисфункцией. Поскольку была выявлена значительная положительная корреляция между индексом TyG и индексом производительности миокарда, индекс TyG был рекомендован к использованию в качестве раннего маркера для выявления сердечной дисфункции у лиц, не имеющих клинических симптомов ХСН [45].

Согласно данным Cefalo C.M.A. et al., индекс TyG связан со снижением механоэнергетической эффективности миокарда (КПД) у людей с разной толерантностью к глюкозе. Механоэнергетическая эффективность миокарда отражает, какая доля кислорода используется для создания механической работы миокарда при сокращении, и рассчитывается как отношение ударной нагрузки левого желудочка (ударный объем \times систолическое артериальное давление) к объему потребляемого кислорода, который аппроксимируется произведением систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений («двойное произведение»). Клинические данные связывают снижение механоэнергетической эффективности миокарда

с состояниями, которые характеризуются ИР, а именно с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2-го типа [46].

Согласно результатам проспективного когортного исследования Wan Y. et al., в которое был включен 42 651 участник без предшествующей истории БСК, у 1422 (3,3%) в течение 4,7 года наблюдения развилась ХСН. При этом повышение индекса TyG на одну единицу ассоциировалось с увеличением риска развития ХСН на 16%. Важно отметить, что данная связь была более выражена у участников в возрасте до 50 лет без артериальной гипертензии и СД 2-го типа. Это позволяет предположить, что индекс TyG может быть сильным предиктором развития ХСН и способствовать выявлению на ранней стадии лиц, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. Таким образом, траектория повышения индекса TyG тесно связана с риском развития СНсФВ, что необходимо учитывать при решении вопроса об оптимизации моделей стратификации сердечно-сосудистого риска [47, 48].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии, поскольку ее развитие сопровождается высокими показателями заболеваемости и смертности пациентов кардиологического профиля. Относительно короткий срок (3–5 лет) между выявлением структурно-функциональной дисфункции миокарда и смертью значительной части пациентов с ХСН обосновывает необходимость использования в практическом здравоохранении новых предикторов ее развития. Инсулинерезистентность может рассматриваться в качестве одного из наиболее ранних признаков, определяющих риск развития СД 2-го типа, БСК и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а измерение индекса триглицериды – глюкоза является отражением динамики прогрессирования ИР и СНсФВ у данной категории пациентов.

Дополнение стандартных критериев метаболического синдрома (гипергликемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение) показателями продольной деформации левого желудочка, а также значениями индекса TyG позволит не только определять фенотип сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, но и рассматривать данный клинический синдром как кардиометаболическую болезнь, осуществлять его диагностику, профилактику и лечение в максимально ранние сроки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khan M.S., et al. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Oct;21(10):717–734. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6
2. Heidenreich P.A., et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
3. Gorica E., et al. Cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction: from molecular signatures to personalized treatment. *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Jul 3;24(1):265. doi: 10.1186/s12933-025-02774-w
4. Mishra S., et al. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jun;18(6):400–423. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6
5. Dougherty A.H., et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol.* 1984 Oct 1;54(7):778–82. doi: 10.1016/s0002-9149(84)80207-6
6. Kitzman D.W., Shah S.J. The HFpEF Obesity Phenotype: The Elephant in the Room. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 12;68(2):200–3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.019
7. Schiattarella G.G., Rodolico D., Hill J.A. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 21;117(2):423–434. doi: 10.1093/cvr/cvaa217



8. Larina V.N., et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a comprehensive phenotype-based approach to diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(6):627–636. (In Russ.).
9. Smirnova E.A., et al. Clinical and phenotypical profiles of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):83–88. doi: 10.17116/profmed20252801183 (In Russ.)
10. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Features of phenotyping of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):S348. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5348 (In Russ.)
11. Packer M., et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep; 22(9):1551–1567. doi: 10.1002/ejhf.1902
12. Pietrangelo D., et al. Metabolic Disturbances Involved in Cardiovascular Diseases: The Role of Mitochondrial Dysfunction, Altered Bioenergetics and Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2025 Jul 15;26(14):6791. doi: 10.3390/ijms26146791
13. Chen L., et al. Energy metabolism in cardiovascular diseases: unlocking the hidden powerhouse of cardiac pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jun 5;16:1617305. doi: 10.3389/fendo.2025.1617305
14. Sun Q., et al. Mitochondrial fatty acid oxidation is the major source of cardiac adenosine triphosphate production in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2024 Mar 30;120(4):360–371. doi: 10.1093/cvr/cvaa006
15. Palmer B.F., Clegg D.J. Metabolic Flexibility and Its Impact on Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2022 Apr;97(4):761–776. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.01.012
16. Actis Dato V., et al. The Role of Fatty Acid Metabolism in Health, Heart Failure, and Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 19;25(2):1211. doi: 10.3390/ijms25021211
17. Delgado V., et al. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Apr;18(4):291–304. doi: 10.1038/s41569-020-00465-5
18. Shah A., et al. Obesity as a Disease: A Primer on Clinical and Physiological Insights. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2025 Feb 18;21(2):4–13. doi: 10.14797/mdcv1.1515
19. Borlaug B.A., Jensen M.D., Kitzman D.W., et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023 Feb 3;118(18):3434–3450. doi: 10.1093/cvr/cvac120
20. Sindhwani R., et al. The dual challenge of diabetes: pathophysiology, management, and future directions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025 May;398(5):4891–4912. doi: 10.1007/s00210-024-03713-4
21. Freeman A.M., et al. Insulin Resistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
22. Defronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773–95. doi: 10.2337/db09-9028
23. Kosmas C.E., et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Int. Med. Res.* 2023 Mar;51(3):48–59. doi: 10.1177/03000605231164548
24. Lavrenova E.A., Drapkin O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55. doi: 10.14341/oemt79759 (In Russ.)
25. Prentki M., et al. Nutrient-Induced Metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic β -Cell. *Diabetes*. 2020 Mar;69(3):279–290. doi: 10.2337/db19-0014
26. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019 Mar;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611
27. Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Veretyuk V.V., et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes mellitus*. 2022;25(6):535–547. doi: 10.14341/DM12916 (In Russ.)
28. Barbarash O.L., et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4(4):83–91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 (In Russ.)
29. Ni W., et al. Association between insulin resistance indices and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Jan 22;24(1):32. doi: 10.1186/s12933-025-02595-x
30. Jackson A.M., et al. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 Mar;24(3):497–509. doi: 10.1002/ejhf.2403
31. Op den Kamp Y.J.M., et al. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1334–1343. doi: 10.2337/dc20-2887
32. Albulushti A., et al. Comparative effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024 Aug 31;23(1):324. doi: 10.1186/s12933-024-02415-8
33. Cai X., et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Aug;23(8):1746–1753. doi: 10.1111/dom.14388
34. Pigeot I., Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. *Pflugers Arch.* 2025 May;477(5):669–680. doi: 10.1007/s00424-024-03051-7
35. Swarup S. Metabolic Syndrome. 2024 Mar 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
36. Ivanova A.A. Markers of heart failure with preserved ejection fraction in patients with unexplained dyspnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3769. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3769 (In Russ.)
37. Chang C.Y., et al. Predicting Mortality and Hospitalization in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction by Using Machine Learning. *JACC Asia*. 2024 Oct 29;4(12):956–968. doi: 10.1016/j.jacasi.2024.09.003
38. Ranganath Madan R., et al. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–. PMID: 25905189.
39. Minh H.V., et al. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension. *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Mar;23(3):529–537. doi: 10.1111/jch.14155
40. Simental-Mendia L.E., et al. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008;6(4):299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034
41. Sánchez-Íñigo L., et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur. J. Clin. Invest.* 2016;46(2):189–97. doi: 10.1111/eci.12583
42. Tao L.C. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-02151-x
43. Zhang S., et al. Correlation between the triglyceride-glucose index and left ventricular global longitudinal strain in patients with chronic heart failure: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 May 29;23(1):182. doi: 10.1186/s12933-024-02259-2
44. Nas N., et al. The Triglyceride-Glucose Index, a Marker of Insulin Resistance, Is Associated with the Myocardial Performance Index in Asymptomatic Subjects. *Medicina (Kaunas)*. 2025 May 27;61(6):987. doi: 10.3390/medicina61060987
45. Cefalo C.M.A., et al. The triglyceride glucose (TyG) index is associated with decreased myocardial mechano-energetic efficiency in individuals with different glucose tolerance status. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025 Jun;55(6). doi: 10.1111/eci.70013
46. Wan Y., et al. Association of triglyceride-glucose index with cardiovascular disease among a general population: a prospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Oct 16;15(1):204. doi: 10.1186/s13098-023-01181-z
47. Liu H., et al. Triglyceride-glucose index trajectories predict adverse cardiovascular outcomes in elderly heart failure patients with Diabetes: A retrospective cohort study. *Aging Med (Milton)*. 2024 Dec 19;7(6):717–726. doi: 10.1002/agm.212374
48. Antyukh K.Y., et al. Hepatocardial continuum: cardiometabolic risks in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology in Belarus*. 2025;17(1):23–35.



Пилант Д.А.¹✉, Кадочкин В.О.², Пилант А.П.³, Мышленок Д.Ф.¹, Голец А.Ч.¹,
Исаченко А.В.¹, Крентовский А.П.¹, Захаревич О.А.¹, Белявская Е.К.¹, Тихонович Е.О.¹

¹ 2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

³ Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Кардионейроабляция у взрослых пациентов с функциональными брадиаритмиями и рефлексогенными обмороками: первый опыт в Беларуси на примере двух клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пилант Д.А. – выполнение операций кардионейроабляции, анализ и интерпретация данных, сбор и обработка материала, написание текста статьи; Кадочкин В.О., Пилант А.П. – проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование; Мышленок Д.Ф., Голец А.Ч., Исаченко А.В., Крентовский А.П., Захаревич О.А. – участие в выполнении операций, сбор и обработка материала; Белявская Е.К., Тихонович Е.О. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия пациентов на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Подана: 27.07.2025

Принята: 14.11.2025

Контакты: dpilant@2gkb.by

Резюме

На базе УЗ «2-я городская клиническая больница» (УЗ «2-я ГКБ») г. Минска в марте 2025 года впервые в Республике Беларусь были проведены операции кардионейроабляции взрослым пациентам (мужчины 31 года и 45 лет) с функциональными брадиаритмиями и рефлексогенными обмороками. Механизм развития синкопальных состояний у данной группы пациентов заключается в чрезмерном угнетении синоатриального и атриовентрикулярного узлов сердца парасимпатической вегетативной нервной системой, приводящем к развитию брадикардии (асистолии), гипоперфузии головного мозга и, как следствие, потере сознания. Данное нарушение регуляции работы сердца обычно встречается у лиц молодого возраста (до 40–50 лет) без структурной патологии сердца и относится к категории вазовагальных обмороков. Единственным методом хирургического лечения вышеуказанных состояний на протяжении многих десятилетий являлась имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС), которая у лиц молодого возраста сопряжена со значительным снижением качества жизни и необходимостью периодических повторных операций для замены батареи и электродов ЭКС. Суть операции кардионейроабляции заключается в радиочастотной катетерной деструкции парасимпатических вегетативных ганглиев, расположенных на эпикардиальной поверхности сердца, приводящей к частичной парасимпатической денервации сердца и предупреждению развития функциональных брадикардий и синкопальных состояний, что и было выполнено двум указанным пациентам. Периоперационные осложнения в описанных нами клинических случаях отсутствовали. За период наблюдения 6 месяцев после операции пациенты



отметили улучшение качества жизни, пресинкопальные и синкопальные состояния не повторялись. При контрольных холтеровских мониторированиях, проверке данных событийных мониторов повторных эпизодов клинически значимой брадикардии/АВ-блокады не было выявлено. Таким образом, кардионейроабляция может быть рассмотрена как эффективный метод лечения вазовагальных обмороков и функциональных брадиаритмий у пациентов с доказанной вегетативной кардиоингибиторной реакцией.

Ключевые слова: кардионейроабляция, брадикардия, вазовагальный обморок, парасимпатическая нервная система, вегетативные ганглии, радиочастотная абляция

Pilant D.¹✉, Kadochkin V.², Pilant A.³, Myshlenok D.¹, Golets A.¹, Isachenko A.¹, Krentovsky A.¹, Zakharevich O.¹, Belyavskaya E.¹, Tikhonovich E.¹

¹ 2nd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

³ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Cardioneuroablation in Adult Patients with Functional Bradycardia and Reflexogenic Syncope: First Experience in Belarus Using Two Clinical Cases as Example

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pilant D. – performing cardioneuroablation procedures, data analysis and interpretation, material processing, text writing; Kadochkin V., Pilant A. – checking critical intellectual content, editing, final approval of the article version; Myshlenok D., Golets A., Isachenko A., Krentovsky A., Zakharevich O. – participation in cardioneuroablation procedures, material collection and processing; Belyavskaya E., Tikhonovich E. – material collection and processing, data analysis and interpretation.

Informed consent: the authors obtained signed informed consents from the patients for anonymous publication of their data in a medical journal.

Submitted: 27.07.2025

Accepted: 14.11.2025

Contacts: dpilant@2gkb.by

Abstract

In March 2025, cardioneuroablation procedures were performed in adult patients (men aged 31 and 45) with functional bradycardia and reflexogenic syncope in the 2nd City Clinical Hospital in Minsk. The mechanism of syncope in this group of patients is an excessive suppression of the sinoatrial and atrioventricular nodes of the heart by the parasympathetic autonomic nervous system, leading to the bradycardia (asystole), brain hypoperfusion and, as a result, the loss of consciousness. This dysregulation of the heart is usually found in young patients (up to 40–50 years old) without structural heart disease. The only method of surgical treatment of the above conditions for many decades has been the pacemaker implantation, which in young patients is associated with a significant decrease in quality of life and the need for repeat operations to replace the pacemaker battery and leads. The essence of cardioneuroablation is radiofrequency catheter destruction of the parasympathetic autonomic ganglia located on the epicardial surface of the heart, leading to partial parasympathetic denervation of the heart and

prevention of the functional bradycardia and syncope development. During the follow-up period of 6 months after procedure, patients noted an improvement in their quality of life; the loss of consciousness did not recur. No repeated episodes of bradycardia/AV block were detected during control Holter and Insertable cardiac monitoring. Thus, cardioneuroablation can be considered as an effective treating method of vasovagal syncope and functional bradycardia in patients with a proven cardioinhibitory reaction.

Keywords: cardioneuroablation, bradycardia, vasovagal syncope, parasympathetic nervous system, autonomic ganglia, radiofrequency ablation

■ ВВЕДЕНИЕ

Синкопальные состояния (синкопе), определяемые как внезапные транзиторные потери сознания, представляют собой актуальную медицинскую проблему для лиц всех возрастов. Наиболее частой причиной синкопе у лиц молодого возраста являются вазовагальные обмороки (ВВО), механизм развития которых заключается в чрезмерном угнетении синоатриального и атриовентрикулярного узлов сердца парасимпатической вегетативной нервной системой, приводящем к развитию брадикардии (асистолии), гипоперфузии головного мозга и, как следствие, потере сознания [1]. Транзиторные нарушения синоатриального и атриовентрикулярного проведений при повышенном парасимпатическом тонусе имеют функциональный характер и, как правило, не сопровождаются структурными изменениями и органическим поражением проводящей системы сердца [2]. Несмотря на то, что прогноз при ВВО благоприятный, последние могут приводить к значительному снижению качества жизни и травмам, особенно у лиц с отсутствием продромального периода [3]. Лечение ВВО представляет собой сложную проблему. Традиционные методы лечения, включающие рекомендации по изменению образа жизни (увеличение потребления соли/жидкости, избегание провоцирующих факторов и т. д.), тилт-тренинг, фармакотерапию (мидодрин, флудрокортизон), в ряде исследований показали свою ограниченную эффективность [1, 4, 5]. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) может быть рассмотрена в качестве метода выбора у пациентов старше 40 лет с ВВО и зарегистрированными паузами сердечного ритма [6]. Однако эффективность вышеуказанного метода до настоящего времени остается противоречивой, особенно у лиц с выраженным вазодепрессорным компонентом обморока. К тому же ВВО больше характерны для лиц молодого возраста, у которых постоянной электрокардиостимуляции следует по возможности избегать [1]. Кардионейроабляция (КНА) – относительно новый метод хирургического лечения ВВО, впервые предложенный Pachon J.C. и соавторами в 2005 году [7]. Процедура заключается в радиочастотной катетерной деструкции парасимпатических вегетативных ганглиев, расположенных на эпикардиальной поверхности сердца в области правого и левого предсердий, приводящей к частичной парасимпатической денервации сердца и предупреждению развития функциональных брадикардий и синкопальных состояний. Проведенные на сегодняшний день клинические исследования демонстрируют многообещающие результаты [8–14], однако требуются крупные рандомизированные исследования с оценкой отдаленных результатов для их подтверждения.



В данной статье представлены клинические случаи успешной кардионейроабляции двум пациентам с вазовагальными синкопальными состояниями, выполненной на базе УЗ «2-я ГКБ» г. Минска взрослым пациентам впервые в Республике Беларусь.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

На отборочную комиссию УЗ «2-я ГКБ» г. Минска был направлен пациент Ш., 1993 г. р., с рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями для решения вопроса об имплантации событийного монитора. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят около 7–8 лет, потери сознания 1–2 раза в год обычно связаны с медицинскими процедурами (прививка, манипуляции у стоматолога), однако также происходили и без видимой причины (сидел за рулем; во время или после приема пищи). Часто имелся продромальный период, позволявший подготовиться или предупредить потерю сознания, но иногда вышеуказанный период отсутствовал, что приводило к травмам (в 2022 году травма лица во время падения со стула). Работа пациента связана с высотой – монтаж натяжных потолков. Тип телосложения нормостенический, занимается спортом на любительском уровне. По данным лабораторных и инструментальных исследований (ЭхоКГ, МРТ сердца, холтеровское мониторирование, электроэнцефалограмма, КТ головного мозга, фиброгастроуденоскопия, УЗИ органов брюшной полости / брахиоцефальных артерий) патологических изменений не было выявлено. Консультация невролога – без особенностей. По решению консилиума 26.01.2024 пациенту был имплантирован событийный монитор для верификации причины обморочных состояний. Спустя 6 месяцев пациент обратился в клинику после очередного эпизода потери сознания без видимой причины. При проверке данных событийного монитора (рис. 1) выявлена пауза сердечного ритма 7 секунд вследствие синус-ареста с последующим редким замещающим ритмом из АВ-соединения.

Пациент был госпитализирован для проведения эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) и атропинового теста. При проведении протокола ЭФИ нарушений ритма и проводимости сердца не было выявлено (интервал HV 52 мс), результат атропинового теста (атропина сульфат внутривенно в дозе 0,02 мг/кг) положительный (прирост ЧСС >25%). От предложенной имплантации ЭКС пациент категорически отказался с оформлением письменного отказа. После проведения консилиума изъявил желание и подписал согласие на проведение КНА.

При проведении процедуры КНА исходные показатели ЭФИ у пациента Ш. свидетельствовали о наличии вегетативной дисфункции синусового узла (СУ): частота сердечных сокращений (ЧСС) 61 в мин., время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) 2266 мс, корrigированное ВВФСУ (КВВФСУ) 1276 мс, точка Венкебаха 175 в мин., ЭРП АВ узла 310 мс. При проведении теста с фенилэфрином частота сердечных сокращений снизилась с 60 до 42 в мин. при артериальном давлении 150/90 мм рт. ст.

КНА пациенту Ш. выполнялась под внутривенной седацией фентанилом и мидазоламом. Десятиполюсной диагностический катетер был установлен в коронарный синус. Многополюсным катетером Pentaray с использованием навигационной системы Carto 3 построена анатомическая карта правого предсердия с маркировкой зон фрагментированных потенциалов в области верхнего парасептального ганглионарного сплетения. С использованием длинного интродьюсера под рентген-контролем произведена транссептальная пункция. Внутривенно введен гепарин с контролем

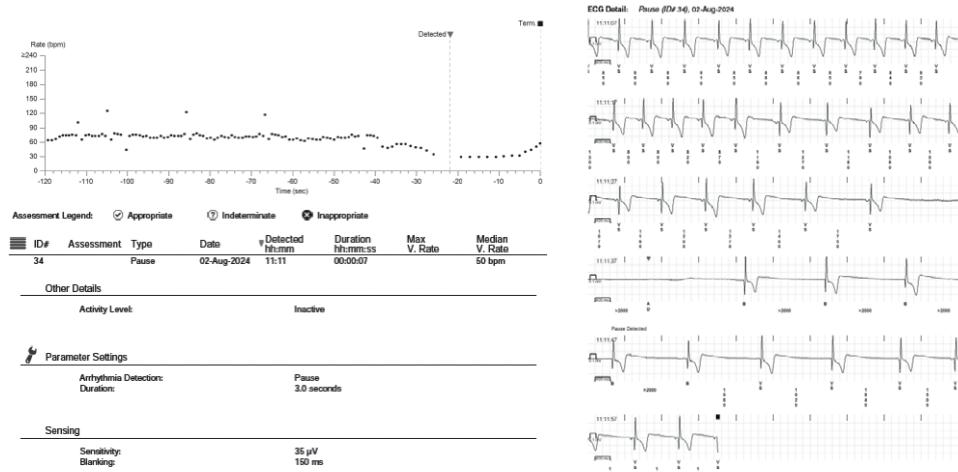


Рис. 1. Данные проверки событийного монитора пациента Ш. после обморока с зарегистрированной паузой сердечного ритма 7 секунд вследствие синус-арRESTа с последующим редким замещающим ритмом из АВ-соединения

Fig. 1. Data from the insertable cardiac monitor interrogation of patient Sh. after syncope with a recorded 7 seconds heart rate pause due to sinus arrest followed by a rare AV junctional rhythm

активированного времени свертывания крови более 300 сек. Затем построена анатомическая карта с маркировкой зон фрагментированных потенциалов в области верхнего парасептального ганглионарного сплетения со стороны левого предсердия с последующим нанесением радиочастотных воздействий орошааемым катетером с функцией контроля контакта сначала в левом, а затем в правом предсердии (рис. 2).

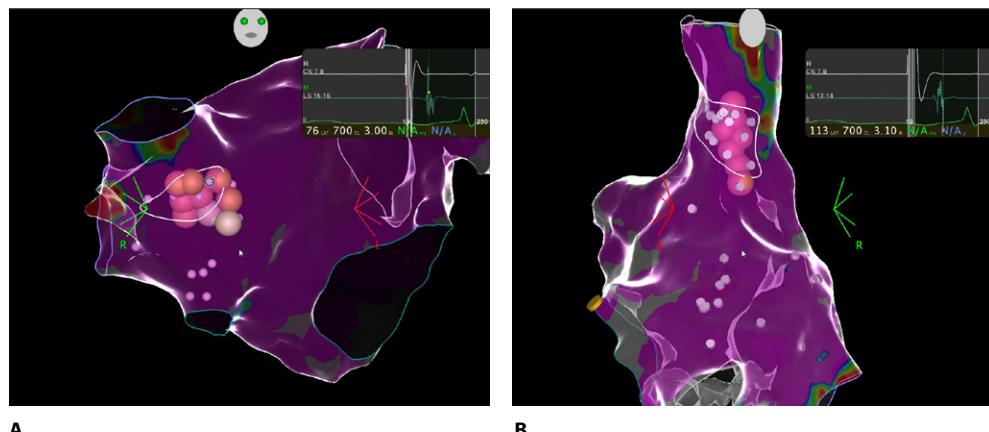


Рис. 2. Анатомические карты левого (А) и правого (Б) предсердий пациента Ш. с маркировкой зон фрагментированных потенциалов и точками радиочастотной аблации в области верхнего парасептального ганглионарного сплетения

Fig. 2. Left (A) and right (B) atrial anatomical maps of patient Sh. with marking of fragmented potentials areas and radiofrequency ablation points in the superior paraseptal ganglionated plexus location



Эффект абляции у пациента Ш. оценивался на фоне внутривенного введения фенилэфрина гидрохлорида (мезатона) в дозе 3 мкг/кг/мин. Конечной точкой процедуры было изменение целевых параметров ЭФИ на фоне теста менее 5% в сравнении с исходными.

После нанесения биатриальных воздействий в области верхнего парасептального ганглионарного сплетения отмечены признаки снижения парасимпатического влияния вегетативной нервной системы на синоатриальный узел, зарегистрирован стойкий прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) с 58 до 80 в мин. Результаты ЭФИ после абляции при проведении теста с фенилэфрином: частота сердечных сокращений снизилась незначительно (до 75 в мин.), ВВФСУ 960 мс, КВВФСУ 160 мс, точка Венкебаха 180 в мин., ЭРП АВ-узла 280 мс при артериальном давлении 160/90 мм рт. ст.

При контрольном холтеровском мониторировании после проведенной операции парасимпатической денервации СУ у пациента Ш. отмечался прирост средней ЧСС в дневное (с 74 до 86 в мин.), ночное время (с 60 до 64 в мин.) и минимальной частоты в ночное время (с 35 до 63 в мин.) с одновременным снижением вариабельности ритма сердца в течение суток без появления отрицательных симптомов (жалоб) со стороны пациента.

Второй клинический случай – пациент М., 1979 г. р. (военный пенсионер). Из анамнеза известно, что в декабре 2024 года пациент дважды терял сознание в остром периоде пищевой токсикоинфекции. После реконвалесценции 2 недели спустя пациент проходил обследование в условиях кардиологического стационара. Тип телосложения нормостенический, на любительском уровне занимается спортом. По данным лабораторных и инструментальных исследований (ЭхоКГ, МРТ сердца, КТ головного мозга, ФГДС, УЗИ ОБП/БЦА, ЭЭГ) патологических изменений не было выявлено. При проведении холтеровского мониторирования зарегистрирована транзиторная бессимптомная АВ-блокада 1–3-й степени в ночное время с максимальной паузой более 7 сек., в связи с чем направлен на отборочную комиссию УЗ «2-я ГКБ» г. Минска для решения вопроса об имплантации постоянного ЭКС.

По решению отборочной комиссии пациент госпитализирован в январе 2025 года в УЗ «2-я ГКБ» для дообследования, определения тактики ведения. Данных за наличие у пациента синдрома обструктивного апноэ сна не получено. Консультация невролога – без особенностей. При повторном проведении холтеровского мониторирования зарегистрирована транзиторная бессимптомная АВ-блокада 1–3-й степени в ночное время с максимальной паузой более 4 сек. (рис. 3).

Пациенту М. был проведен протокол ЭФИ. Во время исследования выявлены признаки вегетативной дисфункции АВ-узла (интервалы PQ 180 мс, HV 45 мс, точка Венкебаха 500 мс, ЭРП АВ узла 410 мс), результат атропинового теста (атропина сульфат внутривенно в дозе 0,02 мг/кг) положительный (прирост ЧСС >25%, интервал PQ 128 мс, точка Венкебаха 310 мс, ЭРП АВ-узла 270 мс). От предложенной имплантации ЭКС пациент категорически отказался с оформлением письменного отказа. После проведения консилиума изъявил желание и подписал согласие на проведение кардионейроабляции с предварительной имплантацией событийного монитора для оценки эффективности хирургического вмешательства (КНА) и динамического наблюдения.

Кардионейроабляция у взрослых пациентов с функциональными брадиаритмиями и рефлексогенными обмороками: первый опыт в Беларусь на примере двух клинических случаев

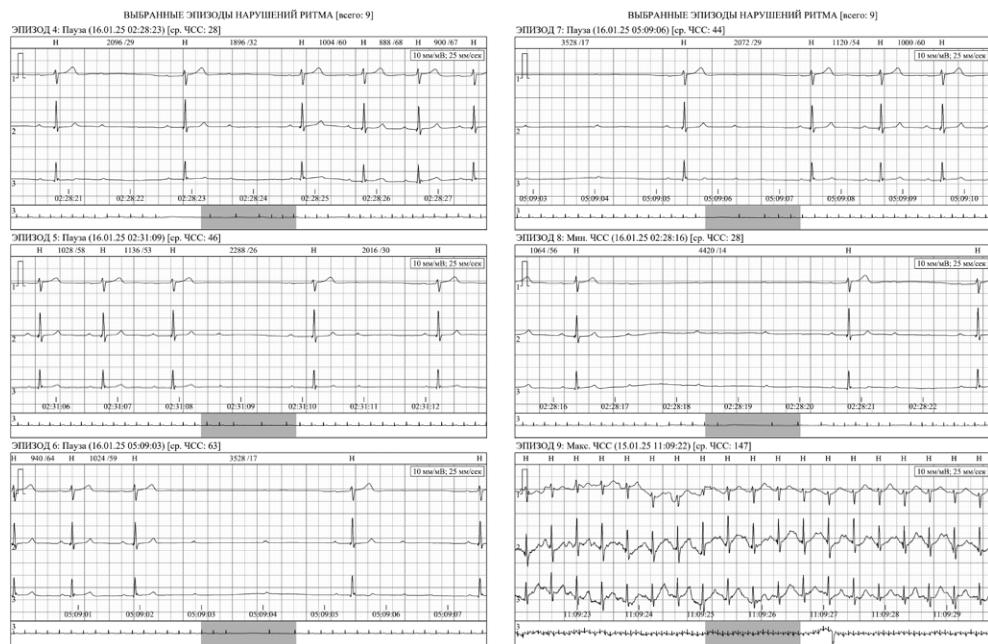


Рис. 3. Данные холтеровского мониторирования пациента М. с эпизодами транзиторной АВ-блокады 1–3-й степени

Fig. 3. Holter monitoring data of patient M. with episodes of transient 1–3 grade AV block

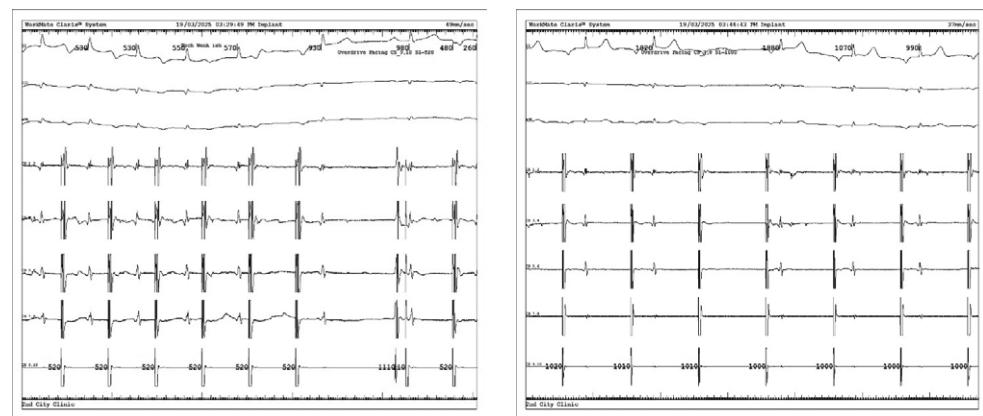


Рис. 4. Показатели точки Венкебаха (ТВ) пациента М. при проведении исходного протокола ЭФИ до (А) и после (Б) пробы с фенилэфрином, отражающие значительное снижение ТВ при фармакологической пробе

Fig. 4. Patient M. Wenckebach point (WP) during the initial EP protocol before (A) and after (B) phenylephrine test, showing significant WP decrease during the pharmacological test



Во время проведения процедуры КНА исходные показатели ЭФИ у пациента М. подтверждали наличие вегетативной дисфункции АВ-узла: ЧСС 70 в мин., интервал PQ 186 мс, ВВФСУ 1240 мс, КВВФСУ 390 мс, точка Венкебаха 115 в мин., ЭРП АВ-узла 420 мс. Результаты ЭФИ во время проведения теста с фенилэфрином: ЧСС снизилась с 60 до 48 в мин., ВВФСУ 1280 мс, КВВФСУ отр., точка Венкебаха 60 в мин., ЭРП АВ-узла 820 мс при артериальном давлении 160/90 мм рт. ст. (рис. 4).

Процедура КНА пациенту М. выполнялась по вышеописанной методике. Много-полюсным катетером Pentaray построена анатомическая карта с маркировкой зон фрагментированных потенциалов в области нижнего парасептального ганглионарного сплетения со стороны левого и правого предсердий с последующим нанесением биатриальных радиочастотных воздействий орошаемым катетером с функцией контроля контакта (рис. 5).

После нанесения биатриальных воздействий в области вышеуказанного ганглионарного сплетения отмечены признаки снижения парасимпатического влияния вегетативной нервной системы на атриовентрикулярный узел. Зарегистрированы уменьшенный прирост ЧСС после абляции с 70 до 80 в мин., укорочение интервала PQ с 186 мс до 150 мс, ВВФСУ 1110 мс, КВВФСУ 380 мс, точка Венкебаха 145 в мин., ЭРП АВ-узла 330 мс. Результаты ЭФИ после абляции при проведении теста с фенилэфрином: ЧСС снизилась с 75 до 53 в мин., ВВФСУ 1380 мс, КВВФСУ 230 мс, точка Венкебаха 145 в мин., ЭРП АВ-узла 340 мс при артериальном давлении 160/90 мм рт. ст.

Суточное мониторирование ЭКГ у пациента М. после селективной парасимпатической денервации АВ-узла показало укорочение максимального интервала PQ в течение суток с 360 до 170 мс без значимого изменения среднесуточной ЧСС и вариабельности ритма сердца.

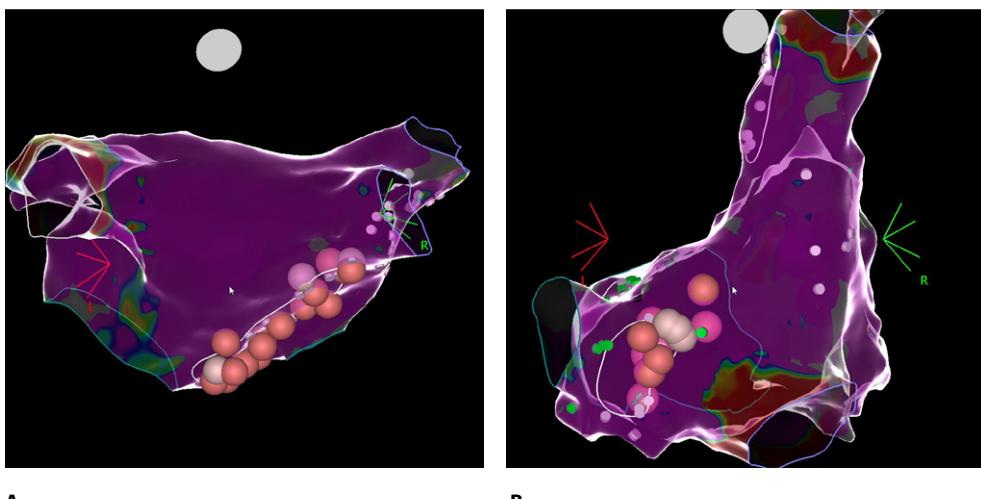


Рис. 5. Анатомические карты левого (А) и правого (Б) предсердий пациента М. с маркировкой зон фрагментированных потенциалов и точками радиочастотной абляции в области нижнего парасептального ганглионарного сплетения

Fig. 5. Left (A) and right (B) atrial anatomical maps of patient M. with marking of fragmented potentials areas and radiofrequency ablation points in the inferior paraseptal ganglionated plexus location

Периоперационные осложнения в описанных нами клинических случаях отсутствовали.

За период наблюдения (6 месяцев) пациенты отметили улучшение качества жизни, связанное с отсутствием головокружений, нормализацией сна. Синкопальные и пресинкопальные состояния не повторялись. При проверке данных событийных мониторов клинически значимых эпизодов брадикардии/АВ-блокады не выявлено. По данным холтеровского мониторирования через 6 месяцев у пациента Ш. сохраняется прирост среднесуточной ЧСС до 77 в мин. и снижение вариабельности ритма сердца, а у пациента М. – стойкая нормализация интервала PQ до 170 мс с отсутствием АВ-блокад в течение суток.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В описанных нами клинических случаях показана важная роль гиперактивности автономной нервной системы в развитии нейрокардиогенных обмороков и возможность ее коррекции с использованием радиочастотной катетерной абляции, приводящей к частичной парасимпатической денервации сердца. Необходимо отметить, что ВВО обычно являются следствием двух наиболее распространенных сердечно-сосудистых реакций: кардиоингибиторной (развитие брадикардии вследствие остановки СУ или АВ-блокады) и вазодепрессорной (гипотония вследствие снижения периферического венозного тонуса с депонированием крови в венозном русле) [15]. Обычно у людей с ВВО наблюдается смешанная реакция с преобладанием того или иного компонента. Поэтому важную роль в отборе пациентов на КНА играют инструментальные методы обследования, такие как тилт-тест, холтеровское мониторирование ЭКГ и имплантация событийного монитора, позволяющие подтвердить взаимосвязь головокружений / синкопальных состояний с нарушениями ритма и проводимости сердца. Признаки органического поражения сердца и ЦНС исключаются при эхокардиографии, нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга), МРТ сердца, эндокардиальном электрофизиологическом исследовании и коронарграфии (по показаниям). Функциональный характер брадикардии подтверждается при проведении фармакологических проб с атропином и фенилэфрина гидрохлоридом (мезатон). В обоих клинических случаях вышеуказанные методы обследования нами были предварительно использованы. При этом у пациента Ш. было подтверждено преобладание кардиоингибиторной сердечно-сосудистой реакции по механизму транзиторной остановки синусового узла, а у пациента М. – по механизму парасимпатического угнетения атриовентрикулярного проведения с развитием транзиторной АВ-блокады 1–3-й ст.

В настоящее время существуют различные анатомические классификации парасимпатических ганглионарных сплетений. При этом среди разных авторов имеются некоторые различия. В недавно опубликованном обзоре Brignole M. и соавт. [16] предлагаются выделять два основных ганглионарных сплетения: верхнее парасептальное, регулирующее преимущественно работу синусового узла, и нижнее парасептальное, часто иннервирующее зону АВ-узла. Однако важно отметить, что плотность и распределение ганглионарных сплетений могут значительно варьировать у разных людей. Подходы к интраоперационному картированию расположения ганглионарных сплетений также неоднозначные. Наиболее распространенными являются анатомический подход и метод спектрального анализа локальных электрограмм



с маркировкой зон фрагментированных предсердных потенциалов на электроанатомической карте. В описанных клинических случаях нами был выбран второй подход с биатриальной абляцией вышеуказанных ганглионарных сплетений со стороны правого и левого предсердий, в связи с ее большей эффективностью по данным опубликованного метаанализа [17]. Учитывая выявленные преобладающие механизмы брадикардии у описываемых пациентов, нами было выполнено изолированное катетерное радиочастотное воздействие на верхний парасептальный ганглий у пациента Ш. и воздействие на нижний парасептальный ганглий у пациента М. Радиочастотная абляция выполнялась орошающим катетером с параметрами, учитывающими преимущественное эпикардиальное расположение вегетативных ганглионарных сплетений.

Эффект абляции оценивался на фоне внутривенного введения фенилэфрина гидрохлорида (мезатона) в дозе 3 мкг/кг/мин, который, кратковременно увеличивая общее периферическое сосудистое сопротивление и, как следствие, артериальное давление, приводит к рефлекторному повышению вегетативного тонуса на сердце. Таким образом выполнение протокола ЭФИ до и после введения мезатона позволило оценить степень парасимпатической денервации сердца после радиочастотных воздействий [18]. Конечной точкой процедуры было изменение целевых параметров ЭФИ на фоне теста менее 5% в сравнении с исходными.

Среднесрочный эффект наблюдения в течение 6 месяцев описанных нами клинических случаев обнадеживающий, однако требуется продолжение расширенного наблюдения пациентов в течение 3–5 лет для определения долгосрочной эффективности и безопасности процедуры.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардионейроабляция может быть рассмотрена как эффективный метод лечения вазовагальных обмороков и функциональных брадиаритмий с доказанной кардиоингибиторной реакцией вследствие гиперактивации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Ее эффективное применение у лиц молодого возраста на примере описанных клинических случаев может полностью исключить или значительно снизить частоту нейрокардиогенных синкопальных и пресинкопальных состояний, улучшить качество жизни пациентов, а также устраниТЬ потребность в имплантации электрокардиостимулятора. Для изучения долгосрочной эффективности, безопасности процедуры и стандартизации подходов в обследовании и лечении вышеуказанной группы пациентов требуется проведение дальнейших исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brignole M., Moya A., De Lange F.J., et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883–948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037
- Alboni P., Holz A., Brignole M. Vagally mediated atrioventricular block: pathophysiology and diagnosis. *Heart.* 2013;99(13):904–8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303220
- Rose M.S., Koshman M.L., Ritchie D., Sheldon R. The development and preliminary validation of a scale measuring the impact of syncope on quality of life. *Europace.* 2009;11(10):1369–1374. doi: 10.1093/europace/eup106
- Sheldon R., Faris P., Tang A., et al. POST 4 investigators. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1349–1356. doi: 10.7326/M20-5415

5. Sheldon R, Raj S.R., Rose M.S., et al. POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):1–9. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.030
6. Glikson M, Nielsen J.C., Kronborg M.B., et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2022;24(1):71–164. doi: 10.1093/euroheart/ehab364
7. Pachon J.C., Pachon E.I., Pachon J.C., et al. "Cardioneuroablation" – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace.* 2005;7(1):1–13. doi: 10.1016/j.eupc.2004.10.003
8. Oh S, Zhang Y, Bibecksi S., et al. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm.* 2006;3(6):701–708. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.02.020
9. Pachon E.I., Cunha Pachon M.Z., Lobo T.J., et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace.* 2011;13(9):1231–1242. doi: 10.1093/europace/eur163
10. Yao Y, Shi R, Wong T., et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):279–286. doi: 10.1161/circep.111.966465
11. Sun W, Zheng L, Qiao Y., et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7): e003471. doi: 10.1161/jaha.116.003471
12. Aksu T, Golcuk E, Yalin K., et al. Simplified cardioneuroablation in the treatment of reflex syncope, functional AV block, and sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(1):42–53. doi: 10.1111/pace.12756
13. Aksu T, Guler T.E., Bozyel S., Yalin K. Selective vagal innervation principles of ganglionated plexi: step-by-step cardioneuroablation in a patient with vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;60(3):453–458. doi: 10.1007/s10840-020-00757-3
14. Piotrowski R, Jakub B., Sikorska A., Krynski T., Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation – A Prospective Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol EP.* 2023;9(1):85–95. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.011
15. Jardine D.L. Vasovagal Syncope. *Cardiol Clin.* 2013;31:75–87. doi: 10.1016/j.ccl.2012.10.010
16. Brignole M, Aksu T., Calò L., Debruyne P., Deharo J.C., Fanciulli A., et al. Clinical contro-versy: methodology and indications of cardioneuroablation for reflex syncope. *Europace.* 2023;25:eua033. doi: 10.1093/europace/eua033
17. Vandenberk B, Lei L.Y., Ballantyne B., Vickers D., Liang Z., Sheldon R.S., et al. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2022;19:1804–12. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.06.017
18. Gorev M, Rzaev F, Vakhrushev A, Mikhailov E. Cardioneuroablation in the treatment of neurocardiogenic syncope and functional bradycardias. A literature review. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(45):6206. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6206. (in Russian)

Зорко одно лишь сердце

Антидепрессант
без влияния на QT
и с благоприятным
метаболическим
профилем^{1,2}

Не оказывает значимого влияния
на фармакокинетику аспирина
и варфарина³

Не изменяет частоту
сердечных сокращений
и артериальное давление^{2,4}

Влияет на вес
аналогично плацебо⁵

Сохраняет сексуальную функцию⁶



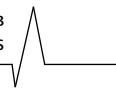
Производитель H.Lundbeck A/S, Дания

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ
РЕАКЦИИ. ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НАЗНАЧАЮТ ТОЛЬКО ЕСЛИ ОЖИДАЕМАЯ
ПОЛЬЗА ПРЕВЫШАЕТ ВОЗМОЖНЫЙ РИСК ДЛЯ ПЛОДА.

1.Tovilla-Zárate et al. (2019). Annals of translational medicine, 7(22), 656; 2.Wang et al. (2013). Clinical pharmacology in drug development, 2(4), 298-309; 3.Chen et al. (2015). J of clinical pharmacology, 55(6), 671-679; 4.Calvi et al. (2021). Frontiers in cardiovascular medicine, 8, 704281; 5.Baldwin et al. (2016). J. of psychopharmacology (Oxford, England), 30(3), 242-252; 6.Jacobsen et al. (2016). CNS spectrums, 21(5), 367-378

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Гипотетический случай – данные изображения носят иллюстративный характер и не означают, что модели страдают какими-либо заболеваниями либо перенесли медицинское вмешательство. Направить запрос о дополнительной информации, сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество лекарственного препарата можно по адресу: Представительство ТОО «Сона-Фарм Казахстан» в РБ 220140, г. Минск, ул. Притыцкого, 79-8, оф. 10, по тел. +375173367789 либо e-mail: safety@sona-pharm.com BY-BRINT-45-030924



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.17.6.012>
УДК 616.1:616.89-008.454-085.214.32



Голышко В.С. Балабанович Т.И., Савицкий И.С.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Особенности терапевтического выбора антидепрессантов в кардиологической практике: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование, сбор материалов, обработка, написание текста – Голышко В.С.; редактирование, сбор материалов, обработка, написание текста – Балабанович Т.И.; редактирование, сбор материалов, обработка, написание текста – Савицкий И.С.

Подана: 13.08.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: vgolyshko@inbox.ru

Резюме

В настоящее время назначение антидепрессантов в кардиологической практике требует строгого учета риска возникновения кардиоваскулярных эффектов психо-фармакотерапии. В исследовании был проведен анализ актуальных научных данных об особенностях применения препаратов из основных групп антидепрессантов при коррекции депрессивной симптоматики у кардиологических пациентов. Полученные данные позволили структурировать информацию о возможных негативных явлениях и кардиотоксических эффектах, что позволило сформировать рациональные рекомендации по выбору антидепрессивной терапии. Актуальные данные указывают на возникновение аритмогенных эффектов, а также повышенный риск развития симптоматической атриовентрикулярной блокады при приеме трициклических антидепрессантов. Ряд исследований указывают, что прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина требует учета возможных межлекарственных взаимодействий и метаболических реакций, а также контроля при назначении высоких доз данных препаратов интервала QT. В свою очередь, ряд исследований указывают на высокий риск возникновения тахиаритмий и гипертонических кризов при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также высокий риск возникновения кровотечений при назначении их с антикоагулянтами. Наиболее высокий профиль безопасности при применении в кардиологической практике имеют ряд атипичных антидепрессантов (вортоксетин, агомелатин), а также сертрапалин в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: антидепрессанты, кардиотоксичность, противопоказания, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия

Golysko V.✉, Balabanovich T., Savitsky I.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Features of Therapeutic Choice of Antidepressants in Cardiology Practice: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, editing, material collection, processing, text writing – Golysko V.; editing, material collection, processing, text writing – Balabanovich T.; editing, material collection, processing, text writing – Savitsky I.

Submitted: 13.08.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: vgolyshko@inbox.ru

Abstract

Currently, the prescription of antidepressants in cardiology practice requires strict consideration of the risk of cardiovascular effects of psychopharmacotherapy. The study analyzed current scientific data about features of the main groups of antidepressants when used in the correction of depressive symptoms in cardiac patients. The data obtained allowed structuring the information on possible adverse events and cardiotoxic effects, which enabled to formulate rational recommendations for choosing antidepressant therapy. Current data indicate the occurrence of arrhythmogenic effects, as well as an increased risk of symptomatic atrioventricular block when taking tricyclic antidepressants. Some studies indicate that taking selective serotonin reuptake inhibitors requires consideration of possible drug interactions and metabolic reactions, as well as monitoring the QT interval when prescribing high doses of these drugs. In turn, studies indicate a high risk of tachyarrhythmia and hypertensive crises when taking selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, as well as a high risk of bleeding when prescribed with anticoagulants. The highest safety profile, when used in cardiology practice, have some atypical antidepressants (vortioxetine, agomelatine), as well as sertraline in the post-infarction period.

Keywords: antidepressants, cardiotoxicity, contraindications, rhythm disturbances, ischemic heart disease, arterial hypertension

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является ведущей причиной смертности во всем мире. Проблема коморбидности депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается достаточно актуальной на протяжении многих лет. И это не случайно. Эксперты ВОЗ предполагают, что эти две группы заболеваний станут основными причинами сокращения полноценной жизни человека [1].

Высокая распространенность депрессивных расстройств среди пациентов с различными формами ИБС, а также их выраженное негативное влияние на течение этих кардиоваскулярных нозологий диктует настоятельную необходимость ранней диагностики и оказания своевременной квалифицированной специализированной помощи данной категории пациентов. Помимо ухудшения качества жизни пациентов,



депрессия усугубляет долгосрочный прогноз лиц с любым типом ССЗ [2]. Например, пациенты с депрессией более предрасположены к развитию острого инфаркта миокарда (ИМ) даже в условиях адекватного контроля сердечно-сосудистых факторов риска [3, 4].

Диагностика депрессии затруднена при ССЗ, поскольку симптомы депрессивных расстройств, такие как усталость и низкий уровень энергии, часто встречаются у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и могут быть побочным эффектом некоторых препаратов, в частности β-блокаторов, используемых в лечении ИБС, артериальной гипертензии (АГ). У таких пациентов диагностика психопатологии может быть дополнительно осложнена их реакцией на свое текущее ССЗ, которая может включать отрицание, избегание, абстиненцию и тревогу.

■ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Фармакотерапия играет ключевую роль в лечении депрессии, особенно у пациентов с хроническими и острыми формами ССЗ, которые обычно не демонстрируют должного соответствия и реакции на немедикаментозные вмешательства. К обратной стороне медали относятся серьезные осложнения, такие как аритмия или внезапная сердечная смерть (ВСС), которые могут возникать даже у лиц, ранее не имевших сердечно-сосудистых проблем. Пациенты с ССЗ более склонны к возникновению таких нежелательных явлений, которые могут вызвать прогрессирование течения основной патологии. Многие из этих негативных эффектов при применении антидепрессантов можно предотвратить путем расширения знаний врачей и пациентов о возможных нежелательных реакциях, возникающих во время лечения. Учитывая эти проблемы, мы стремились рассмотреть некоторые из наиболее важных вопросов в терапии антидепрессантами в условиях наличия коморбидного ССЗ, которые следует учитывать при назначении таких препаратов.

Безопасность применения антидепрессантов у пациентов с патологией ССС определяют их лекарственные взаимодействия, связанные с потенцированием кардиотоксических эффектов. Подобные взаимодействия могут реализоваться в следующих вариантах:

- 1) потенцирование нарушений проводимости и ритма сердца, регуляции артериального давления, свертываемости крови и др. в тех случаях, когда и антидепрессант, и другой препарат (или препараты), дающие подобные эффекты, сочетаются в схеме лечения;
- 2) повышение кардиотоксических эффектов соматотропных средств из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием антидепрессантов;
- 3) повышение кардиотоксических эффектов антидепрессантов из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием других лекарственных средств [5].

Антидепрессанты считаются первой линией лечения депрессии [6]. Данная группа препаратов повышает внеклеточную доступностьmonoаминов. Они делятся на несколько категорий в зависимости от того, какой тип регуляции нейротрансмиссии они вызывают.

Ингибиторыmonoаминоксидазы (ИМАО) – препараты, имеющие антидепрессивный эффект, однако представленные преимущественно противопаркинсоническими средствами; неселективно предотвращают обратный захват биогенных аминов [7]. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) – это неселективные смешанные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, имеющие различные химические структуры, известные как третичные амины (например, амитриптилин), которые оказывают большее серотонинергическое действие, и вторичные амины (например, нортриптилин), которые оказывают большее норадренергическое действие [6]. К категории антидепрессантов второго поколения относятся препараты, избирательно воздействующие на один или два биогенных амина: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗДН). Новые атипичные антидепрессанты (НАА) воздействуют на моноаминовые нейротрансмиттерные системы так же, как и другие ранее созданные антидепрессанты; кроме того, считается, что они обладают мультиформальным механизмом действия, что снижает риск сексуальной дисфункции, которая обычно возникает при использовании ИМАО, ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН и СИОЗДН [8, 9].

В данном исследовании нами проведен анализ особенностей применения основных групп антидепрессантов, а также лекарственных средств из данных групп при коррекции депрессивной симптоматики у кардиологических пациентов.

ИМАО (травилципромин, фенелзин, моклобемид, селегилин и др.) были первыми антидепрессантами, использованными в клинической практике. Несмотря на то, что ИМАО демонстрировали положительный эффект в улучшении симптомов депрессии, различные неблагоприятные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия значительно ограничили их применение в терапии аффективных нарушений. В настоящее время группа препаратов, относящихся к ИМАО, практически полностью представлена противопаркинсоническими средствами. Эти препараты могут влиять на различные системы нейротрансмиттеров. Гипотензия и тахикардия часто наблюдаются при применении ИМАО; особенно следует обращать внимание на это явление у пожилых пациентов, которые более подвержены сердечно-сосудистым осложнениям и обычно принимают множество препаратов, влияющих на ССС [10]. К примеру, терапия травилципромином может приводить к симптоматической гипотензии или умеренному снижению диастолического артериального давления (АД). Высокие дозы фенелзина могут вызвать острый миокардит, а проявления токсичности фенелзина включают возбуждение, судороги, тахикардию и гипертонию. Передозировка моклобемида может привести к удлинению интервала QTc, предрасполагая к желудочковой тахиаритмии типа «torsade de pointes» (TdP) [11]. Кроме того, употребление в пищу продуктов, содержащих тирамин, таких как выдержаный сыр, вместе с ИМАО может спровоцировать развитие гипертонического криза. Это обусловлено высвобождением адреналина, норадреналина и дофамина при таком взаимодействии лекарств и пищевых продуктов [12]. В настоящее время эта группа препаратов у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидной патологией не используется.

ТЦА (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин, амоксапин, кломипрамин, доксепин, мапротилин и др.) были средством первой линии для лечения депрессии до введения СИОЗС, но в последние десятилетия их применение было ограничено главным образом из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Хотя



в настоящее время частота их назначения существенно снизилась, ТЦА по-прежнему используются как препараты выбора при возникновении непереносимости СИОЗС либо терапии резистентных случаев.

Доказано, что ТЦА могут негативно влиять на ССС и способны вызывать различные нарушения ритма и проводимости, они не рекомендуются пациентам с ИБС или желудочковыми аритмиями из-за их подтвержденных аритмогенных эффектов [13, 14].

Основным механизмом, который описывает влияние антидепрессантов данной группы на ритм и проводимость, является задержка фазы 0 деполяризации и ухудшение электрической проводимости в волокнах Гиса – Пуркинье, а также в миоцитах предсердий и желудочков. ТЦА могут замедлять скорость проводимости, что проявляется на ЭКГ удлинением интервалов PR, QRS и QT. Эта задержка обусловлена ингибированием быстрых натриевых каналов ТЦА и может быть критической, особенно у пациентов с предыдущими нарушениями проводимости, пациентов, получающих антиаритмические средства класса 1, или в случае приема ТЦА в высоких дозах [15]. При передозировке такая задержка проводимости может вызвать полную блокаду сердца или аритмию по типу re-entry, что в конечном итоге может привести к летальному исходу. Доказано, что пациенты с депрессией, принимающие ТЦА и имеющие исходный дефект проводимости, в частности блокаду ветвей пучка Гиса, подвергаются повышенному риску развития симптоматической атриовентрикулярной блокады. Такие ТЦА, как имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин, мапротилин и доксепин, могут вызывать значительное удлинение интервала QTc, в то время как прием кломипрамина, миртазапина и тразодона приводит к незначительному удлинению данного интервала на ЭКГ [16].

За счет значительного угнетения центральной холинергической нейротрансмиссии при применении ТЦА развивается тахикардия и отмечаются изменения вариабельности сердечного ритма, как у пациентов, имеющих ССЗ, так и без них [17]. Кроме того, из-за способности блокировать альфа-адренергические рецепторы и снижать системное сосудистое сопротивление ТЦА могут вызывать гипотензию, особенно в случае обезвоживания или одновременного применения гипотензивных препаратов [10].

Необходимо помнить, что из-за серьезных сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных при применении, ТЦА полностью противопоказаны пациентам с ОКС [18]. Однако у пациентов с ХСН доказано, что совместное назначение бета-блокаторов с ТЦА ассоциируется с более низкой смертностью, чем при использовании СИОЗС [19].

В свою очередь, тетрациклические антидепрессанты (миртазапин) демонстрируют более высокий профиль безопасности. Миртазапин является антагонистом как α-2-адренорецепторов, так и серотониновых рецепторов, но не оказывает влияния на холинергическую систему или быстрые натриевые каналы. При передозировках этот препарат может вызывать умеренную гипотензию и влиять на частоту сердечных сокращений у пациентов [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании в рамках исследования MIND-IT изучалась эффективность и безопасность миртазапина в дозе 15–45 мг/сут в течение 24 недель у 331 взрослого, госпитализированного с инфарктом миокарда, у которых также была депрессия. Они не обнаружили различий в АД, частоте сердечных сокращений или изменении интервала

QTc или QRS при приеме мirtазапина по сравнению с плацебо [21]. Эти результаты свидетельствуют о том, что миртазапин может быть безопасным для пациентов с недавним сердечным событием и ССЗ в анамнезе.

Таким образом, очевидно, что ТЦА не являются препаратом первой линии для лечения депрессии у пациентов, страдающих ССЗ. Из-за серьезных побочных эффектов и потенциальной кардиотоксической природы ТЦА пациентам с ССЗ следует назначать с осторожностью, с учетом значительных потенциальных рисков.

СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флуоксамин, сертралин, пароксетин и др.) в большинстве случаев рассматриваются как антидепрессанты первой линии из-за их более приемлемого профиля безопасности по сравнению с другими классами антидепрессантов у пациентов с ССЗ.

Ряд исследований продемонстрировали, что СИОЗС могут даже оказывать некоторое положительное влияние на ССЗ благодаря сложным механизмам, а сердечно-сосудистые побочные эффекты при применении СИОЗС в терапевтических дозах обычно незначительны и маловероятны [22].

Считается, что, помимо антидепрессивной активности, СИОЗС обладают некоторыми кардиопротективными свойствами за счет блокирования обратного захвата серотонина во время агрегации тромбоцитов и последующего антитромботического эффекта [23]. Циталопрам или сертралин были предложены в качестве антидепрессантов первого выбора для пациентов с ИБС [24]; известно, что применение СИОЗС у пациентов с депрессией, перенесших острый ИМ, снижает уровень заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ [25, 26]. Лечение СИОЗС ассоциируется со снижением риска развития ОКС у пациентов группы риска на 36% по сравнению с применением ТЦА [26]. Однако результаты крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования показали, что прием сертралина был безопасен, но не эффективен для коррекции депрессии у этих пациентов [27].

Не следует считать СИОЗС полностью безопасными для пациентов с ССЗ. Выбор антидепрессанта данной группы должен всегда осуществляться с учетом возможных межлекарственных взаимодействий, метаболических реакций, а также с учетом актуального соматического состояния. В настоящее время появляется все больше сообщений о сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с применением СИОЗС, наиболее важными из которых являются аритмии и обмороки [28]. Сообщалось о вазоконстрикции и последующей ишемии миокарда (стенокардия Принцметала) в связи с применением СИОЗС [29]. СИОЗС могут вызывать удлинение интервала QT. Большинство случаев удлинения интервала QT, вызванного СИОЗС, и последующей TdP наблюдаются у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, ИМ, гипокалиемией, гипомагниемией или в случае передозировки препарата [15]. Гипокалиемия и гипомагниемия должны быть устранены до начала применения данной группы препаратов.

К счастью, нет сообщений о нарушениях интервала QTc при применении СИОЗС в терапевтических дозах, но при приеме флуоксетина, циталопрама и эсциталопрама в высоких дозах или у пациентов с дополнительными факторами риска отмечалось удлинение данного интервала на ЭКГ [29]. Аналогично с трициклическими антидепрессантами, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин и миртазапин чаще всего вызывают TdP у пациентов с другими факторами риска, в высоких дозах или в комбинации с другими препаратами, вызывающими TdP. В связи с риском



удлинения интервала QT циталопрам и эсциталопрам не следует применять у пациентов, которые принимают другие препараты, пролонгирующие интервал QT. Такие лекарственные средства включают антиаритмические средства класса 1A (например, прокаинамид и др.) и класса III (например, амиодарон, сotalол) [30].

Одновременное назначение СИОЗС и СИОЗСН с антикоагулянтами и антиагрегантами сопровождается повышением риска кровотечений. Риск кровоизлияния у пациентов, принимавших СИОЗС и варфарин, был на 60% выше, чем у не принимавших СИОЗС. Одновременное применение СИОЗС и ацетилсалicyловой кислоты повышает риск кровотечения, необходимы осторожность и контроль показателей свертывания крови [24].

Таким образом, СИОЗС менее вероятно вызывают серьезные сердечно-сосудистые побочные эффекты при применении в рекомендуемых диапазонах доз.

СИОЗСН (венлафаксин, десвенлафаксин, ребоксетин, дулоксетин и др.) имеют много общего с СИОЗС с точки зрения основных механизмов действия и клинических побочных эффектов. В дополнение к серотонину СИОЗСН также ингибируют обратный захват норэпинефрина из синаптической щели, что приводит к усилению нейротрансмиссии. Повышенные уровни норэпинефрина и серотонина могут ускорить сердечную симпатическую активность, приводя к умеренному увеличению частоты сердечных сокращений и системного АД. По-видимому, чрезмерная симпатическая стимуляция может вызвать опасные тахиаритмии и/или гипертонический криз. Пациентам, получающим СИОЗСН, особенно венлафаксин, рекомендуется контролировать АД, поскольку в эпидемиологических исследованиях сообщалось о его повышении [15, 31].

Анализ изменений ЭКГ во время открытого многоцентрового исследования применения венлафаксина у пожилых людей в возрасте ≥ 60 лет с депрессией показал следующее: не было никаких изменений в интервале QTc по сравнению с исходным уровнем (при дозах венлафаксина до 300 мг в день), но наблюдалось удлинение интервала QTc на токсических уровнях лекарства из-за его блокирующего действия на натриевые каналы [32, 33]. Венлафаксин не повышает свободные концентрации в крови других, одновременно принимаемых лекарственных средств с высоким связыванием с белками, например, при совместном применении с дигоксином [34].

Милнаципран может вызывать повышение систолического и диастолического АД, что наблюдается при офисном и амбулаторном мониторировании данного показателя [35]. Кардиомиопатия такоцубо была описана как при терапевтических дозах, так и при передозировке милнаципрана; высокие дозы препарата оказывают отрицательное инотропное, хронотропное и дромотропное действие на работу сердца [36, 37]. СИОЗСН преимущественно рассматриваются в качестве терапии второй линии при депрессивных расстройствах у пациентов с ССЗ.

Группа селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗДН) представлена препаратом бупропион. Бупропион является антидепрессантом, также используемым для облегчения отказа от курения, который увеличивает передачу сигналов дофаминергии и норадреналина за счет ингибирования обратного захвата дофамина и норадреналина. Есть два основных недостатка использования бупропиона: он, как правило, не эффективен для лечения тревоги, которая часто встречается при депрессии (и сердечных заболеваниях), и является сильным ингибитором фермента печени цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), который метаболизирует

многие лекарства. Он также вызывает нейротоксические побочные эффекты при высоких дозах, включая судороги у молодых людей и падения у пожилых [38]. Следует отметить, что данные о сердечно-сосудистой безопасности бупропиона в уязвимых группах населения с депрессией не являются исчерпывающими, так, в одном из исследований было обнаружено статистически значимое увеличение нефатальных сердечно-сосудистых нежелательных событий, возникающих через 30 дней после прекращения приема бупропиона [39]. В настоящее время применение препарата в отечественной практике ограничено, так как препарат рассматривается как производное метакатинона.

Новые атипичные антидепрессанты (вортоксетин, агомелатин, нефазодон, тразодон, вилазодон и др.) представляют собой отдельные препараты с уникальным механизмом действия, которые обычно назначают пациентам, которые не реагируют на лечение первой линии или не могут переносить их побочные эффекты. В целом эти препараты демонстрируют минимальные сердечно-сосудистые побочные эффекты [40].

Вортоксетин является атипичным антидепрессантом, который принято относить к классу мультимодальных антидепрессантов. Вортоксетин вызывает модуляцию нейротрансмиссии в нескольких системах, так как является антагонистом 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D} рецепторов, частичным агонистом 5-HT_{1B} рецепторов, агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитором 5-HT транспортера. Значительное число клинических исследований, опубликованных на сегодняшний день, указывают на то, что вортоксетин имеет наиболее высокий профиль безопасности и переносимости среди антидепрессантов, в том числе препаратов группы СИОЗС [41, 42]. Согласно имеющимся клиническим данным, прием вортоксетина не вызывал нарушений сердечной реполяризации либо удлинения интервала QT, а также не вызывал значимого межлекарственного взаимодействия при совместном приеме варфарина, аспирина и омепразола [43, 44]. Опыт применения вортоксетина у пациентов с ИБС и стенокардией напряжения показал редукцию тревожно-депрессивной симптоматики в сочетании со снижением интенсивности болезненных проявлений со стороны ССС в виде снижения кратности ангинозных болей и увеличения толерантности к физической нагрузке [45].

Тразодон обладает некоторой минимальной антихолинергической активностью, а при острой передозировке может вызывать удлинение интервала QT и нарушение атриовентрикулярной проводимости [46]. При применении в высоких дозах тразодон также может приводить к ортостатической гипотензии [47].

Исследование применения агомелатина у пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией показало отсутствие таких побочных явлений, как ортостатическая гипотензия, удлинение интервала QT, проаритмогенное действие, увеличение частоты сердечных сокращений [48]. Примечательно, что не установлено существенных различий между агомелатином и плацебо по таким сердечно-сосудистым параметрам, как снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма, изменение электрокардиограммы [49].

Вилазодон является антидепрессантом, одновременно обладающим частичным агонизмом в отношении 5HT_{1A} рецепторов, а также способностью ингибировать обратный захват серотонина [50]. Однако при применении данного препарата сохраняются указания на возможность возникновения гипонатриемии при совместном



приеме препарата с диуретиками, а также увеличении риска кровотечения при приеме с варфарином и аспирином [51].

Подбор медикаментозной терапии для лечения депрессии происходит с учетом многочисленных факторов с целью достижения максимальной эффективности при минимальных рисках для пациента. При выборе антидепрессанта необходимо учитывать не только клиническую картину депрессивного расстройства, но и влияние антидепрессантов на ССЗ. Сложность работы в кардиологической клинике заключается в необходимости строгого учета риска возникновения кардиоваскулярных эффектов психофармакотерапии. Данная необходимость обуславливает соблюдение ряда мер предосторожности:

1. Исключение назначения либо применение с крайней осторожностью эсциталопрама и циталопрама пациентами с застойной сердечной недостаточностью, недавним ИМ, брадиаритмией, гипокалиемией или гипомагниемией, врожденным синдромом удлиненного интервала QT.
2. Исключение назначения либо применение с крайней осторожностью амитриптилина и мапротилина при ИБС, дефектах проводимости, застойной сердечной недостаточности и у пожилых людей.
3. Исключение назначения либо применение с крайней осторожностью венлофаксина пациентами с высоким риском развития злокачественных желудочных аритмий или с неконтролируемой гипертензией.
4. Исключение назначения амитриптилина, мапротилина и миртазапина пациентам после ИМ.

Профиль безопасности основных антидепрессантов позволяет рассматривать как наиболее рациональный приоритетный выбор атипичных антидепрессантов (вортексетин, агомелатин), а также сертралина в постинфарктном периоде в качестве препаратов первой линии при коррекции депрессивных нарушений в кардиологической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность работы в кардиологической клинике заключается в необходимости строгого учета риска возникновения кардиоваскулярных побочных эффектов психофармакотерапии, что требует специальных знаний от врача-психиатра и психотерапевта.

Междисциплинарный подход в ведении пациентов с ССЗ в сочетании с депрессивными расстройствами является осознанной необходимостью и не потеряет своего значения лишь при действенной помощи пациентам – при проведении терапии, соответствующей современным требованиям не только по эффективности, но и по переносимости.

Своевременное и качественное лечение психопатологических расстройств позволяет повышать эффективность лечения. Адекватно назначенная антидепрессивная терапия позволяет стабилизировать психическое состояние пациента, оптимизировать медикаментозную терапию основного ССЗ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpukhin I., Karpukhina E., Zamotina T., et al. Features of comorbidity of affective disorders and acute form of ischemic heart disease. *Nizhegorodskii psichologicheskii almanakh.* 2019;1:20–28. (in Russian). Available at: <https://s.esrae.ru/psyka417/pdf/2019/1/224.pdf>
2. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):145–155. doi: 10.1038/nrcardio.2016.181
3. Vaccarino V., Bremner J.D. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):297–309. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.023
4. Gan Y., Gong Y., Tong X., et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2014;14:371. doi: 10.1186/s12888-014-0371-z
5. Ivanov S., Volel B., Syrkina E., et al. A retrospective historical study evaluating the safe use of current antidepressants in cardiology practice. *Therapeutic Archive.* 2017;89(12):34–42. doi: 10.17116/terarkh2017891234-42 (in Russian)
6. Hicks J.K., Sangkuhl K., Swen J.J., et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37–44. doi: 10.1002/cpt.597
7. Caraci F., Calabrese F., Molteni R., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV: The Neurobiology of Treatment-resistant Depression: From Antidepressant Classifications to Novel Pharmacological Targets. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):475–504. doi: 10.1124/pr.117.014977
8. Biffi A. *Antidepressants and the risk of cardiovascular diseases.* Università Degli Studi Di Milano-Bicocca, 2017. 167 p.
9. Ferrari F., Villa R.F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol.* 2017;54(7):4847–4865. doi: 10.1007/s12035-016-0032-y
10. Elliott W.J. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2006;8:731–737. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05939.x
11. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 4th ed. Cambridge: CambridgeMedicine; 2013. 28 p.
12. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse.* 2017;37(1):49–54. doi: 10.4037/ccn20171169
13. Waring W.S. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4:93–101. doi: 10.2147/DHPS.S28804
14. Castro V.M., Clements C.C., Murphy S.N., et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ.* 2013;346:f288. doi: 10.1136/bmj.f288
15. Suvorov A., Kaurov Y., Suvorov M. Features violation of rhythm and conductivity of heart at sharp poisoning of cardiotoxic substances. *RUDN journal of medicine.* 2014;3:26–30. (in Russian)
16. Alvarez P.A., Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):97–104. doi: 10.2174/157488610789869265
17. Drogovoz S., Lukyanchuk V., Sheyman B. Antidepressants in the focus of drug toxicology. *Meditina neotlozhnykh sostoyaniii.* 2014;2(57):90–94. (in Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antidepressanty-v-fokuse-lekarstvennoy-toksikologii/viewer>
18. Regan K.L. Depression treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for the postacute coronary syndrome population: a literature review. *J Cardiovasc Nurs.* 2008;23:489–496. doi: 10.1097/01.JCN.0000338929.89210.af
19. Fosbol E.L., Gislason G.H., Poulsen H.E., et al. Prognosis in heart failure and the value of {beta}-blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail.* 2009;2:582–590. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.851246
20. Song H.R., Bahk W.M., Woo Y.S., et al. Efficacy and tolerability of generic mirtazapine (Mirtax) for major depressive disorder: multicenter, open-label, uncontrolled, prospective study. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13:144–149. doi: 10.9758/cpn.2015.13.2.144
21. Honig A., Kuyper A.M., Schene A.H., et al.; MIND-IT investigators. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med.* 2007;69(7):606–613. doi: 10.1097/PSY.0b013e31814b260d
22. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M., et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics.* 2018;59(2):105–122. doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009
23. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:159–170. doi: 10.1007/s00018-004-4262-1
24. Léspérance F., Frasure-Smith N., Koszycki D., et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA.* 2007;297:367–379. doi: 10.1001/jama.297.4.4367
25. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:792–798. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.792
26. Almog R., Carasso S., Lavi I., et al. The risk for a first acute coronary syndrome in patients treated with different types of antidepressants: A population based nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2018;267:28–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.137
27. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:972–979. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017
28. Grace S.L., Medina-Inojosa J.R., Thomas R.J., et al. Antidepressant Use by Class: Association with Major Adverse Cardiac Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Psychother Psychosom.* 2018;87:85–94. doi: 10.1159/000486794
29. Tampi R.R., Balderas M., Carter K.V., et al. Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. *Psychosomatics.* 2015;56(1):36–43. doi: 10.1016/j.psym.2014.09.002
30. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):698–705. doi: 10.1111/bcp.12681
31. Johnson E.M., Whyte E., Mulsant B.H., et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(9):796–802. doi: 10.1097/01.JGP.0000204328.50105.b3
32. Behlke L.M., Lenze E.J., Pham V., et al. The Effect of Venlafaxine on Electrocardiogram Intervals During Treatment for Depression in Older Adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(6):553–559. doi: 10.1097/JCP.0000000000001287
33. Scherf-Clavel M., Hommers L., Wurst C., et al. Higher venlafaxine serum concentrations necessary for clinical improvement? Time to re-evaluate the therapeutic reference range of venlafaxine. *J Psychopharmacol.* 2020;34(10):1105–1111. doi: 10.1177/0269881120936509
34. Bradley S.M., Rumsfeld J.S. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25:614–622. doi: 10.1016/j.tcm.2015.02.002
35. Trugman J.M., Palmer R.H., Ma Y. Milnacipran effects on 24-hour ambulatory blood pressure and heart rate in fibromyalgia patients: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(4):589–97. doi: 10.1185/03007995.2013.861812



36. Forman M.B., Sutej P.G., Jackson E.K. Hypertension, tachycardia, and reversible cardiomyopathy temporally associated with milnacipran use. *Tex Heart Inst J.* 2011;38:714–718.
37. Levine M., Truitt C.A., O'Connor A.D. Cardiotoxicity and serotonin syndrome complicating a milnacipran overdose. *J Med Toxicol.* 2011;7(4):312–6. doi: 10.1007/s13181-011-0167-1
38. Joo J.H., Lenze E.J., Mulsant B.H., et al. Risk factors for falls during treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):936–41. doi: 10.4088/jcp.v63n1012
39. Sultonov Kh., Sharipova Kh., Negmatova G., et al. Treatment of chronic heart failure in middle-aged men with depression. *Avicenna Bulletin.* 2019;21(1):48–54. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-48-54 (in Russian)
40. Carvalho A.F., Sharma M.S., Brunoni A.R., et al. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270–288. doi: 10.1159/000447034
41. Baldwin D.S., Chernes L., Florea I., et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016;30(3):242–52. doi: 10.1177/0269881116628440
42. Baldwin D.S., Necking O., Schmidt S.N., et al. Efficacy and safety of vortioxetine in treatment of patients with major depressive disorder and common co-morbid physical illness. *J Affect Disord.* 2022;311:588–594. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.098
43. Chen G., Højer A.M., Areberg J., et al. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673–686. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7
44. Jacobsen P.L., Harper L., Chernes L., et al. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(5):255–64. doi: 10.1097/YIC.0000000000000081
45. Filippova N., Barylnik Yu., Bogdanova T., et al. Efficiency and safety of Vortioxetine in the treatment of depressive disorders in cardiac patients. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2023;57(2):105–115. Available at: <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-817> (in Russian)
46. De Meester A., Carbutti G., Gabriel L., et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review. *Acta Clin Belg.* 2001;56(4):258–261. doi: 10.1179/acb.2001.038
47. Camacho L.D., Stearns J., Amini R. Management of trazodone overdose with severe hypotension. *Case Rep Emerg Med.* 2019;2019:2470592. doi: 10.1155/2019/2470592
48. Poponina T., Poponina Yu., Gunderina K., et al. Sostoyanie psichicheskogo statusa i vozmozhnosti ego korrektii u bolnykh s ostrym koronarnym sindromom, assotsirovannym s trevozhdno-depressivnymi rasstroistvami. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013;3:81–82. (in Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-psichicheskogo-statusa-i-vozmozhnosti-ego-korrektii-u-bolnyh-s-ostrym-koronarnym-sindromom-assotsirovannym-s-trevozhdno-viewer>
49. Shimohina N., Petrova M., Savchenko A., et al. Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2017;13(1):116–123. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123 (in Russian)
50. Dawson L.A. The discovery and development of vilazodone for the treatment of depression: a novel antidepressant or simply another SSRI? *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8(12):1529–39. doi: 10.1517/17460441.2013.855195
51. Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des.* 2004;10(20):2463–2475. doi: 10.2174/1381612043383872

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, межстрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотации не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общезвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удаётся это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

КСИЛТЕСС®

ПРОДЛИ ВРЕМЯ ЖИЗНИ!

rivaroxaban, таблетки 2,5 мг; 10 мг; 15 мг; 20 мг; + софт-компаньон¹



Европейская субстанция, все стадии производства в Европе. GMP-стандарт²



Исследования по биоэквивалентности проведены в Канаде и России²



Единственный в РБ ривароксабан не содержащий лактозу³



ДОСТУПНАЯ ЦЕНА ДОСТУПНАЯ

Rp: Xiltess 20 mg №28 in tab
D.S. По 1 таб во время еды

1. Софт-компаньон - это калькулятор факторов риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах, шкала CHA2DS2-VAS (веб-приложение с чат-ботом в Телеграм), сканируйте QR-код. 2. Регистрационное досье лекарственного препарата Ксилтесс®. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксилтесс®.

Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению ЛС, РУ ЕАЭС ЛП-№004676-ГП-ВУ от 23.10.2024 действителен до 20.02.2029.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять во время беременности. Для специалистов здравоохранения.

Адрес производителя: EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, Kereszturi ut 30-38, 1106 Budapest 30-38 5.

Адрес и контактные данные для сообщений о нежелательных явлениях:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод «Эгис» в РБ:
220053, г. Минск, пер. Ермака д.6А, Тел. (017) 380-00-80, 227-35-51 (52), e-mail: info@egis.by.

Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата создания 27.08.2025.



Здоровье. Качество. Жизнь.

