

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

2026, том 18, № 3

Cardiology in Belarus

International Scientific Journal

2026 Volume 18 Number 3



Константин Сомов
Эхо прошедшего времени (1903)

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



ПИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



улучшает систолическую и диастолическую функции,
препятствует дальнейшему ишемическому
ремоделированию миокарда



улучшает когнитивно-мнестические функции



улучшает клиническое состояние и
переносимость физической нагрузки

Милдронат® в комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний
потенцирует антиишемическое и антигипертензивное действие стандартной терапии
и хорошо сочетается с основными группами препаратов



НОВАЯ

удобная форма для капельного введения
ампулы **10 мл №5** и **10 мл №10**

© Grindex 2025



Больше информации на **mildronat.by/pro**
Производитель АО «Гриндекс», Латвия

Grindex

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ПРИМЕНЯЕТСЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ. РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

РОКСЕРА® ПЛЮС

розувастатин/эзетимиб
таблетки №30
10 мг/10 мг
20 мг/10 мг



- Снижение общего холестерина и ЛПНП
- Двойной механизм действия
- Единственная фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба в одной таблетке⁽¹⁾

- Снижение общего холестерина и ЛПНП
- Двойной механизм действия
- Единственная фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба в одной таблетке⁽¹⁾



Таблетки, покрытые пленочной оболочкой №30
розувастатин/эзетимиб
10 мг/10 мг
20 мг/10 мг

¹ По данным tabletki.by на 22.05.2026,
<https://tabletki.by/search?request=роксера%20плюс>

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Данная информация носит рекламный характер.

Представитель держателя регистрационного удостоверения №11133/22 от 12.07.2022:
Представительство АО «KRKA, d.d., Novo mesto» (Словения) в Беларуси
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 25Г, оф.315. Тел/факс: (375-740) 740-92-30 E-mail: info.by@krka.biz
Производитель/рекламодатель АО «KRKA, d.d., Novo mesto» (Словения)

Имеются медицинские противопоказания к применению и нежелательные реакции, особенности применения лекарственного препарата при беременности.
Предназначено для медицинских или фармацевтических работников и размещения в специализированных печатных изданиях, интернет-ресурсах.

www.krka.by

 KRKA

ТРИПЛИКСАМ®

амлодипин индапамид периндоприл

Уверенность в контроле¹



Оригинальная фиксированная
тройная комбинация⁶

- 1 ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ АД
И ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОЛГОСРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ АД^{2,3,4}**
- 2 ОБЕСПЕЧИВАЕТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую ЗАЩИТУ
И СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТНОСТИ⁵**
- 3 ОБЛАДАЕТ ОПТИМАЛЬНЫМ ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАСНОСТИ³**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Полный текст
инструкции

АД – артериальное давление

1. Adapted from Borghi C. Adv Ther. 2023;40(4):1765-1772. 2. Syed YY. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(2):219-230. 3. Tdth K et al: PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14:137-145. 4. Cicero A et al. J Clin Med 2021;10:5921. 5. Chalmers J et al. Hypertension. 2014;63:259-264. 6. <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.

Реклама. Имеются противопоказания к применению и нежелательные реакции. Противопоказан при беременности. Производитель: Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд., ООО «СЕРВЬЕ РУС». Рег. уд. ЛП-№002311-ГП-ВУ от 05.04.2024 до 05.05.2028. Рекламный материал предназначен только для специалистов здравоохранения. Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

SERVIER



Представительство YAO «LES LABORATOIRES SERVIER» (Французская Республика) в Республике Беларусь.
220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел.: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56, факс: (+375 17) 306-54-50

международный научно-практический журнал

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

cardio.recipe.by

2026, том 18, № 3

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 директора А.В. Жабинский

Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман

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 «Кризитив 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 22.06.2026

Формат 70×100 $\frac{1}{16}$ (165×240 мм)

Печать офсетная

Тираж – 1500 экземпляров

Заказ .

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

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

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Кардиология в Беларуси», 2026

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

© УП «Профессиональные издания», 2026

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Главный редактор

Пристром Андрей Марьянович, д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Заместитель главного редактора

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

Научный редактор

Булгак Александр Григорьевич, д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси, 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)
Митьковская Н.П., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Островский Ю.П., д.м.н., проф., акад. НАН Беларуси, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Павлова О.С., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Побиванцева Н.Ф., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Подпалов В.П., д.м.н., проф., Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Пырочкин В.М., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Снежицкий В.А., д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Спиридонов 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)
Чеснов Ю.М., д.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Шибeko 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

2026 Volume 18 Number 3

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 director A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman

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 22.06.2026

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

Litho

Circulation is 1500 copies

Order No. .

Printed in printing house

© "Cardiology in Belarus", 2026

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

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Editor-in-Chief

Andrey M. Prystrom, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology",
Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

Alexander G. Bulgak, Dr. of Med. Sci., Prof., Corr. Mem. of NAS of Belarus,
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)
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., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Republican Scientific
and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Pabivantsava N., Cand. of Med. Sci., Assoc. 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)
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., Dr. of Med. Sci., Prof., Corr. Mem. of NAS of Belarus,
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.

Магнекор

Когда
сердцу
нужен
магний



преходящая
усталость,
небольшие
нарушения сна



признаки тревоги,
учащенное
сердцебиение (при
здоровом сердце)



мышечные
судороги,
ощущение
покалывания

— могут быть симптомами подтвержденного дефицита магния

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.



ФАРМЛЭНД



Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Возможно применение в период беременности и лактации. Реклама. Производитель: СП ООО "ФармЛэнд"

Оригинальные исследования

Побиванцева Н.Ф., Пристром А.М.
Обоснование разработки и создания
новой организационной риск-
ориентированной модели оказания
медицинской помощи пациентам
с болезнями системы
кровообращения337

Ясюкайт Н.В., Павлова О.С.,
Денисевич Т.Л., Барбук О.А.,
Русских И.И., Затолака Н.В.
Биомаркеры воспаления у пациентов
с артериальной гипертензией и
гипертрофией левого желудочка355

Конончук Н.Б.
Кардиоонкологическая стратегия
при раке молочной железы:
от факторов риска к прогнозу
и профилактике сердечно-
сосудистой токсичности370

Юсупова Ш.К., Урманова Ю.М.,
Рихсиева Н.Т., Василькова О.Н.,
Турсункулов О.А., Урманова Ф.М.,
Хайдарова Р.Т.
Изучение роли вариаций гена FABP2
в патогенезе хронической сердечной
недостаточности у пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа383

Ибрагимов Х., Равшанова М.,
Аббосова М., Урманова Н.
Оценка риска и терапевтическая
стратификация при хронической
сердечной недостаточности
на основе уровня интерлейкина-6:
52-недельное проспективное
исследование393

Обзоры и лекции

Ватталадения П.Г., Мохотти Гедара
Виракун Мудиянселаге В.П., Снежицкий В.А.
Эволюция взглядов на аритмогенную
кардиомиопатию: естественное
течение, фенотипический спектр,
достижения в диагностике и
современная стратификация риска
(нарративный обзор)401

Суджаева О.А.
Клиническое применение стресс-
эхокардиографии: точка зрения
кардиолога419

Авдеева К.С., Горбачевский А.В.,
Петелина Т.И., Енина Т.Н.,
Невмержицкий В.С., Антюх К.Ю.,
Григоренко Е.А., Митьковская Н.П.
Вклад мышечной дисфункции в
развитие и прогрессирование
кардио-рено-гепато-
метаболического синдрома:
обзор литературы435

Мохорт Т.В.
Смена парадигмы лечения
сахарного диабета 2-го типа –
от метаболической коррекции
к органопротекции447

Клинический случай

Снежицкий В.А., Белланге Т.В.,
Матусов Е.Б., Кондричина Д.Д.,
Янушко А.В.
Анафилактический шок,
осложненный острым коронарным
синдромом, у пациентки
с аллергической бронхиальной
астмой: клинический случай471

Применение лекарственных средств

Пырочкин А.В.
Фиксированная комбинация
розувастатина с эзетимибом в
лечении пациентов высокого
сердечно-сосудистого риска:
мифы и реальность. Часть 1479

Голубев С.А.
Нутрицевтики в управлении
остаточным
сердечно-сосудистым риском:
фокус на липидный обмен
и омега-3 полиненасыщенные
жирные кислоты491

Original Research

Pabivantsava N., Prystrom A.
Justification for Designing and Creating
a New Risk-Oriented Organizational
Model for Providing Medical Care
to Cardiovascular Patients338

*Yasiukaits N., Pavlova O., Denisevich T.,
Barbuk O., Russkikh I., Zatoloka N.*
Biomarkers of Inflammation in Patients
with Arterial Hypertension and Left
Ventricular Hypertrophy357

Kananchuk N.
Cardio-Oncological Strategy for Breast
Cancer: from Risk Factors to Prognosis
and Prevention
of Cardiovascular Toxicity371

*Yusupova Sh., Urmanova Yu.,
Rikhsiyeva N., Vasilkova O.,
Tursunkulov O., Urmanova F., Khaydarova R.*
Investigating the Role of FABP2 Gene
Variants in the Pathogenesis of Chronic
Heart Failure in Patients with Type 2
Diabetes Mellitus384

*Ibragimov Kh., Ravshanova M.,
Abbosova M., Urmanova N.*
Interleukin-6-Guided Risk and
Therapeutic Stratification
in Chronic Heart Failure:
A 52-Weeks Prospective Study392

Reviews and Lectures

*Wattaladeniya P., Mohotti Gedara
Weerakoon Mudiyansele V.P., Snezhitskiy V.*
Evolving Perspectives on
Arrhythmogenic Cardiomyopathy:
Natural History, Phenotypic
Spectrum, Diagnostic Advances,
and Contemporary Risk Stratification
(a Narrative Review)400

Sujayeva V.
Clinical Application of Stress
Echocardiography:
A Cardiologist's Point of View420

*Avdeeva K., Gorbachevskii A., Petelina T.,
Enina T., Nevmerzhitskiy V.,
Antyukh K., Grigorenko E., Mitkovskaya N.*
Contribution of Muscle Dysfunction
to the Occurrence and Progression
of Cardiovascular-Renal-Hepatic-
Metabolic Syndrome: A Literature
Review436

Mokhort T.
Reversal Treatment Paradigm
of Type 2 Diabetes Mellitus:
From Metabolic Correction
to Organoprotection448

Case Report

*Snezhitskiy V., Bellanage T., Matusov E.,
Kondrichina D., Yanushka A.*
Anaphylactic Shock
Complicated by Acute Coronary
Syndrome in a Female Patient
with Allergic Bronchial Asthma:
A Case Report470

The Use of Medicines

Pyrochkin A.
Fixed-Dose Combination
of Rosuvastatin and Ezetimibe
in Patients at High Cardiovascular Risk:
Myths and Reality. Part 1480

Golubev S.
Nutraceuticals in the Management
of Residual Cardiovascular Risk:
Focus on Lipid Metabolism
and Omega-3 Polyunsaturated
Fatty Acids492

Нолипрел® А

индапамид/периндоприл

Надежный партнер со старта¹



Оригинальная фиксированная
двойная комбинация⁷



Эффективно контролирует АД^{2,3}



Обеспечивает
кардиоренальную защиту^{3,4}



Метаболически нейтрален^{5,6}



Хорошая переносимость⁶

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

АД – артериальное давление

1. Adapted Mancica, Kreutz et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension/ Journal of Hypertension 2023;41(12):1874-2071 DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480. 2. Dezi CA et al. Adv Ther. 2021;38(1):479-494. 3. Patel A et al; ADVANCE Collaborative Group. Lancet. 2007;370:829-840. 4. Zoungas S et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. N Eng J Med. 2014;371(13):1392-1406. 5. Burnier M et al. J Hypertens. 2019;37(8):1574-1586. 6. Farsang C et al. Adv Ther. 2021;38(4):1776-1790. 7. <https://portal.eaaunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.

РФ_3006500_001_25-26_01/02_3

Нолипрел® А



Нолипрел® А Форте



Нолипрел® А Би-форте



Полный текст инструкции

Реклама. Имеются противопоказания к применению и нежелательные реакции. Противопоказан при беременности. Производитель: Нолипрел® А, Нолипрел® А Форте - Лаборатории Сервье Индустри, ООО «СЕРВЬЕ РУС»; Нолипрел® А Би-форте - Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд., ООО «СЕРВЬЕ РУС». Рег. уд. МЗ РБ Нолипрел® А: ЛП-№000179-П-БУ от 28.09.2022, бессрочно; Нолипрел® А Форте: ЛП-№000175-П-БУ от 12.09.2022, бессрочно; Нолипрел® А Би-форте: ЛП-№001806-П-БУ от 11.03.2024, бессрочно. Рекламный материал предназначен только для специалистов здравоохранения. Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

SERVIER



Представительство YAO «LES LABORATOIRES SERVIER» (Французская Республика) в Республике Беларусь.
220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел.: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56, факс: (+375 17) 306-54-50



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.3.001>
УДК 614.2:616.1-082(476)



Побиванцева Н.Ф. ✉, Пристром А.М.

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

Обоснование разработки и создания новой организационной риск-ориентированной модели оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Побиванцева Н.Ф. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование; Пристром А.М. – редактирование.

Подана: 21.02.2026

Принята: 16.06.2026

Контакты: afonbrest@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить роль основных организационных составляющих процесса оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией за период 2011–2023 гг., выявить возможные точки оптимизации и предложить новую концептуальную модель, влияющую на основные медико-социальные и экономические показатели раздела БСК.

Материалы и методы. Применены организационно-аналитический метод, контент-анализ нормативных документов. Для обобщенной оценки эффективности нормативного регулирования организации медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения применен условный балльный метод. Экспертно-оценочный метод применялся для структурирования качественных характеристик нормативного регулирования в условиях отсутствия формализованных количественных индикаторов. С целью проведения оценки эффективности существующей структуры организации помощи пациентам с БСК проведен анализ выборочной медицинской документации (формы № 025/у-07 «Медицинская карта амбулаторного больного») (n=513) за период 2011–2023 гг. в УЗ «Барановичская ЦП», УЗ «Брестская ЦП», УЗ «Пинская ЦП», УЗ «Каменецкая ЦРБ», УЗ «Березовская ЦРБ» Брестской области.

Результаты. Проведенный анализ нормативных и правовых документов, регламентировавших оказание медицинской помощи пациентам с БСК, а также имеющийся мировой опыт позволили предложить концептуальную новую модель, основанную на системном, процессном и риск-ориентированном подходах. Ключевой методологический принцип модели заключается в переходе от административно-иерархической организации кардиологической службы к интегрированной системе управления потоками пациентов и клиническими исходами.

Заключение. Выявленные несовершенства структуры кардиологической помощи и организации ее функционирования, существовавшей в 2011–2023 годах, обусловили объективную необходимость ее реформирования в направлении усиления роли первичного звена, организации маршрутизации пациентов в условиях межуровневого

взаимодействия и внедрения цифровых инструментов управления. Совершенствование структуры кардиологической службы через создание новой концептуальной модели, влияющей на основные медико-социальные и экономические показатели раздела БСК, направлено на реализацию принципов доказательной медицины, повышение управляемости лечебно-диагностического процесса и ориентацию системы здравоохранения на конечные клинические результаты, что соответствует современным требованиям общественного здоровья и здравоохранения.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, организационные модели, результат-ориентированное управление здравоохранением, маршрут пациента с БСК, многоуровневая система

Pabivantsava N. ✉, Prystrom A.

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

Justification for Designing and Creating a New Risk-Oriented Organizational Model for Providing Medical Care to Cardiovascular Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pabivantsava N. – study concept and design, literature review, editing; Prystrom A. – editing.

Submitted: 21.02.2026

Accepted: 16.06.2026

Contacts: afonbrest@mail.ru

Abstract

Purpose. To explore the role of the main organizational components of the process of providing medical care to patients with cardiovascular pathology over the period 2011–2023, to identify potential points of optimization, and to propose a new conceptual model affecting the main medical, social and economic indicators of the Circulatory System Diseases (CSD) section.

Materials and methods. An organizational and analytical method as well as a content analysis of regulatory documents were applied. A conditional scoring method was used for a generalized evaluation of the effectiveness of the regulatory framework governing the organization of medical care for patients with CSD. An expert assessment method was utilized to structure qualitative characteristics of regulatory control in the absence of formalized quantitative indicators. To evaluate the effectiveness of the existing structure of medical care organization for CSD patients, a selective analysis of medical documentation (Form No. 025/u-07 "Outpatient Medical Card") (n=513) was conducted for the period of 2011–2023 across the following healthcare institutions of the Brest Region: Baranavichy Central Polyclinic, Brest Central Polyclinic, Pinsk Central Polyclinic, Kamenets Central District Hospital, and Biaroza Central District Hospital.

Results. The conducted analysis of regulatory and legal documents governing the provision of medical care to CSD patients, combined with existing global experience, allowed to propose a conceptually new model based on systemic, process-oriented,

and risk-based approaches. The key methodological principle of this model lies in the transition from an administratively hierarchical organization of cardiological service to an integrated system for managing patient flows and clinical outcomes.

Conclusion. The identified shortcomings in the structure and operational management of cardiological care existed in 2011–2023 determined the objective necessity of its reform. This transformation aims at strengthening the role of primary care, organizing patient routing under conditions of inter-level cooperation, and implementing digital management tools. Improving the structure of the cardiological service through the creation of a new conceptual model affecting the main medical, social, and economic indicators of the CSD sector is directed at implementing the principles of evidence-based medicine, increasing the controllability of the diagnostic and treatment process, and orienting the healthcare system toward ultimate clinical outcomes, which meets modern requirements of public health and healthcare management.

Keywords: circulatory system diseases, organizational models, outcome-based healthcare management, CSD patient pathway, multi-level system

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) на протяжении нескольких десятилетий устойчиво занимают лидирующее место в структуре общей смертности и инвалидности населения большинства стран мира, включая государства с различным уровнем социально-экономического развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания обуславливают около 32% всех случаев смерти, при этом ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания формируют основной вклад в преждевременную смертность и утрату трудоспособности [1–4]. Согласно данным глобальных эпидемиологических исследований, несмотря на снижение стандартизированных показателей смертности в ряде стран, абсолютное число случаев БСК продолжает расти вследствие демографического старения населения и распространенности факторов риска [3–5]. В странах Восточной Европы показатели смертности от БСК остаются выше среднеевропейских, что связывается как с эпидемиологическими особенностями, так и с организацией медицинской помощи [6–8].

В Республике Беларусь заболевания системы кровообращения стабильно формируют более половины всех случаев смерти, определяя значительную долю потерь потенциальных лет жизни [9, 10]. Это подтверждает системный характер проблемы и ее высокую медико-социальную значимость.

Экономическое бремя БСК включает прямые медицинские расходы, косвенные потери, обусловленные снижением трудоспособности и преждевременной смертностью, а также немедицинские социальные издержки. По оценкам международных организаций, совокупный экономический ущерб от неинфекционных заболеваний, в структуре которых доминируют БСК, достигает триллионов долларов в глобальном масштабе [11–14].

Таким образом, БСК представляют собой комплексную медико-социальную проблему, требующую не только совершенствования клинических технологий, но и оптимизации организационных моделей оказания медицинской помощи.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль основных организационных составляющих процесса оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией за период 2011–2023 гг., выявить возможные точки оптимизации и предложить новую концептуальную модель, влияющую на основные медико-социальные и экономические показатели раздела БСК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки нормативно-правовой базы, структуры кардиологической службы, системы маршрутизации пациентов и механизмов преемственности между этапами оказания медицинской помощи применен организационно-аналитический метод.

При изучении приказов, постановлений и инструкций Министерства здравоохранения Республики Беларусь с целью выявления степени клинико-организационной регламентации и управляемости системы помощи пациентам с болезнями системы кровообращения использован контент-анализ нормативных документов. Для обобщенной оценки эффективности нормативного регулирования организации медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения применен условный балльный метод.

Экспертно-оценочный метод применен для качественной оценки уровня регламентации отдельных элементов системы организации медицинской помощи с использованием условного балльного подхода. Экспертно-оценочный метод применялся для структурирования качественных характеристик нормативного регулирования в условиях отсутствия формализованных количественных индикаторов.

С целью проведения оценки эффективности существующей структуры организации помощи пациентам с БСК проведен анализ выборочной медицинской документации (формы № 025/у-07 «Медицинская карта амбулаторного больного») (n=513) за период 2011–2023 гг. в УЗ «Барановичская ЦП», УЗ «Брестская ЦП», УЗ «Пинская ЦП», УЗ «Каменецкая ЦРБ», УЗ «Березовская ЦРБ» Брестской области.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Характеристика нормативно-правовой базы организации медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в 2011–2023 гг.

Для характеристики подходов к организации медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения проведена ретроспективная оценка нормативных правовых актов Министерства здравоохранения Республики Беларусь, действовавших в 2011–2023 гг., с позиций современной теории общественного здоровья и здравоохранения. Данная оценка включала следующие критерии: системную оценку нормативной базы организации помощи пациентам с БСК, реализацию клинических протоколов диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии с учетом уровня оказания помощи, возможности маршрутизации пациентов, условия преемственности этапов оказания медицинской помощи, профилактическую составляющую системы организации помощи пациентам с БСК, возможности цифровизации и наличие системы оценки качества медицинской помощи. Определялись направления совершенствования организационного процесса (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика и направления совершенствования нормативных актов МЗ Республики Беларусь по организации медицинской помощи пациентам с БСК (2011–2023 гг.)
Table 1
Characteristics and directions for improving the regulatory acts of the Ministry of Health of the Republic of Belarus regarding the organization of medical care for CSD patients (2011–2023)

Критерий	Нормативные акты	Выявленные недостатки	Направления совершенствования
Нормативная основа	[15–25]	Преобладание административно-организационного подхода, отсутствие клинической детализации	Интеграция нормативных документов с клиническими протоколами и системой оценки качества и многоуровневой системой оказания медпомощи
Клинические протоколы	[21–25]	Фрагментарность, формализм, рекомендательный характер, низкий уровень доказательности, отсутствие высокотехнологичных методик	Разработка унифицированных клинических протоколов с учетом уровня оказания медицинской помощи
Маршрутизация	[15–20]	Ориентация на республиканский уровень, отсутствие регламентации маршрутов, в том числе при ОКС, отсутствие стратификации кардиоваскулярного риска в амбулаторной практике, «есть уровни, нет системы»	Этапная маршрутизация с включением межрайонных кардиологических центров в рамках функционирования многоуровневой системы оказания помощи
Преемственность	[18–20]	Формальный характер преемственности на уровнях оказания медпомощи, отсутствие IT-поддержки	Электронная медицинская документация, базы данных / регистры, телемедицина
Профилактика	[15–18]	Недостаточная структурированность профилактики	Включение профилактики в обязательные этапы маршрута пациента
Цифровизация	Отсутствие нормативных требований	Отсутствие баз данных, регистров и цифрового мониторинга	Создание цифровых баз данных, регистров пациентов с БСК

Каждый из ключевых элементов нормативной базы оценивался по трехбалльной шкале: 1 балл – низкий уровень регламентации, 2 балла – средний уровень, 3 балла – высокий уровень [26]. Обобщены выявленные несовершенства в нормативно-правовом регулировании организации помощи пациентам с БСК (табл. 2).

Таблица 2
Качественная оценка уровня регламентации организации помощи пациентам с БСК в 2011–2023 гг.
Table 2
Qualitative assessment of the level of regulation of the organization of care for patients with CVD in 2011–2023

Направление оценки	Баллы	Уровень
Клиническая детализация	1	Низкая
Этапность и многоуровневость оказания медпомощи	2	Средняя
Преемственность и взаимодействие	1	Низкая
Использование цифровых технологий	1	Отсутствует
Ориентация на клинические исходы	1	Низкая
Итог	6	

Максимально возможная суммарная оценка составляет 15 баллов. Полученные результаты свидетельствуют, что нормативная база 2011–2023 гг., регламентировавшая оказание помощи пациентам с БСК в Республике Беларусь, обеспечивала 40% от потенциально возможного уровня. В этих условиях медицинское наблюдение за пациентами с БСК является не просто клинической, но прежде всего управленческой технологией, направленной на: снижение преждевременной смертности, уменьшение частоты госпитализаций, контроль факторов риска, рациональное распределение ресурсов здравоохранения.

2. Системная характеристика структуры кардиологической помощи в Республике Беларусь в 2011–2023 гг.

Для определения организационных подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения дана характеристика структуры кардиологической помощи в Республике Беларусь в 2011–2023 гг. При изучении нормативно-правовых актов, регламентировавших оказание данного вида медицинской помощи, выяснено, что она формировалась в условиях доминирования административно-иерархической модели управления здравоохранением (классический тип управления здравоохранением, основанный на строгой вертикали власти и централизованном распределении ресурсов) и базировалась на нормативно-правовых актах, ориентированных преимущественно на распределение функций между уровнями оказания медицинской помощи, а не на управление клиническими результатами в условиях межуровневого взаимодействия [15–25]. Кардиологическая помощь строилась по многоуровневому принципу с выделением первичного, специализированного и высокоспециализированного (республиканского) уровней. Уровни оказания медицинской помощи пациентам с БСК определялись следующим образом.

Первичный уровень оказания помощи был представлен терапевтическими участками и врачами-кардиологами поликлиник. Основными функциями данного уровня являлись первичное выявление пациентов с БСК, диспансерное наблюдение, назначение базовой медикаментозной терапии и направление пациентов на консультации и диагностические исследования. При этом нормативно не были определены объемы диагностических мероприятий, кратность исследований и критерии эффективности диспансерного наблюдения. Алгоритмы межуровневого взаимодействия не разрабатывались.

Специализированный уровень включал кардиологические отделения стационаров, межрайонные диагностические службы (кабинеты функциональной и ультразвуковой диагностики). На данном уровне осуществлялась верификация диагнозов, лечение осложненных форм БСК и проведение отдельных высокотехнологичных вмешательств. Организация работы диагностических служб характеризовалась ориентацией на выполнение нормативных объемов исследований без учета клинической значимости. Приоритетность групп высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в качестве категории пациентов, организация работы с которой потенциально влияла на показатели здоровья населения по разделу БСК, не определялась.

Республиканский уровень был представлен республиканскими научно-практическими центрами, в первую очередь РНПЦ «Кардиология», выполнявшими функции оказания высокотехнологичной медицинской помощи, научно-методического и



консультативного сопровождения. Доступность данного уровня для пациентов регионов ограничивалась квотированием и отсутствием четко регламентированных маршрутов направления.

В целом структура кардиологической службы в 2011–2023 гг. характеризовалась отсутствием единой системы организации медицинской помощи пациентам с БСК и межуровневого функционала взаимодействия, координирующего центра на межрайонном уровне, разобщенностью диагностических и лечебных подразделений, слабой ролью первичного звена как координатора маршрута пациента со смещением акцентов на стационарный этап оказания медицинской помощи и отсутствием механизмов управления по клиническим исходам. Первичное звено выполняло функции выявления пациентов с болезнями системы кровообращения, диспансерного наблюдения и направления на специализированную помощь. При этом нормативно не были определены: объемы диагностических вмешательств в расчете на пациента, клинические индикаторы эффективности диспансерного наблюдения, механизмы ответственности первичного звена за конечные клинические исходы. Специализированная помощь оказывалась преимущественно в условиях стационара центральных районных и областных больниц, а высокотехнологичная помощь концентрировалась на республиканском уровне – в РНПЦ «Кардиология».

То есть структура кардиологической службы в 2011–2023 гг. представляла собой функционально разобщенную систему, в которой отдельные уровни здравоохранения действовали автономно, без механизмов управления маршрутом пациента и клиническими результатами. Межрайонные кардиологические центры как второй (межрайонный) уровень и как возможная основа межуровневого взаимодействия при оказании помощи пациентам с БСК, в том числе высокотехнологичной, не выделялись.

При анализе организации работы структуры кардиологической помощи в 2011–2023 гг. с позиций современной теории общественного здоровья и здравоохранения выявлен ряд системных ограничений (табл. 3) [15–25].

Как видно из аналитической табл. 3, нормативно-правовая база и практика функционирования кардиологической службы в изучаемом периоде имела ряд системных ограничений, которые обусловили необходимость ее последующего совершенствования.

3. Информационно-аналитические инструменты и цифровизация как организационная технология

При анализе нормативных документов 2011–2023 гг., регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с БСК, установлено отсутствие регламентов создания баз данных / регистров пациентов с БСК, утвержденного автоматизированного анализа основных показателей работы службы и объемов оказания медицинской помощи. Тем не менее на современном этапе развития белорусского здравоохранения внедрение информационных технологий и цифровых регистров пациентов является самым важным направлением развития организационных моделей кардиологической помощи. Электронные медицинские карты и регистры БСК позволяют обеспечить непрерывность информации, мониторинг клинических исходов и формирование аналитических данных для управленческих решений. Систематические обзоры показывают, что использование регистров пациентов способствует

Таблица 3
Ограничения и системные дисфункции структуры кардиологической помощи в 2011–2023 гг.
Table 3
Limitations and systemic dysfunctions of the cardiac care structure in 2011–2023

Ограничения	Системные дисфункции
Отсутствие процессного и результат-ориентированного управления	Нормативная база не предусматривала использование клинических индикаторов качества, показателей исходов лечения, повторных госпитализаций, смертности или инвалидизации как инструментов управления системой. Контроль осуществлялся по объему оказанных услуг, а не по их результативности. Отсутствовали механизмы мониторинга эффективности оказания помощи пациентам с БСК на всех этапах и уровнях оказания помощи пациентам с БСК
Формальный характер этапности и преемственности. Отсутствие организации межуровневого взаимодействия	Несмотря на декларирование этапного оказания помощи, отсутствовали: стандартизированные маршруты пациентов, механизмы передачи клинической информации между уровнями, единые требования к ведению пациента на протяжении всего заболевания. Это приводило к разрыву между амбулаторным, стационарным и реабилитационным этапами и снижало эффективность вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Взаимодействие между первичным, стационарным и реабилитационным этапами не сопровождалось едиными маршрутами пациентов, что снижало эффективность вторичной профилактики и увеличивало риск повторных сердечно-сосудистых осложнений. Межрайонные кардиологические центры с задействованным амбулаторным этапом не выделялись
Структурный уклон в сторону стационарной помощи	Организация службы была ориентирована на лечение осложнений, а не на их предупреждение. Первичное звено рассматривалось как направляющее, а не управляющее звено системы, что противоречит современным подходам к профилактике хронических неинфекционных заболеваний
Отсутствие цифровых контуров управления	В нормативных документах 2011–2023 гг. отсутствовали положения о базах данных / регистрах пациентов с БСК, электронных медицинских картах, автоматизированном анализе заболеваемости и объемов оказания медицинской помощи. Это ограничивало возможности стратегического планирования, оценки эффективности и адаптации системы к демографическим и эпидемиологическим изменениям
Кадрово-ресурсная несбалансированность	Штатные нормативы не обеспечивали выполнение возложенных функций первичного звена, что формировало высокую нагрузку на медицинских работников и снижало доступность диагностических и профилактических мероприятий

повышению приверженности клиническим рекомендациям, снижению вариабельности медицинской практики и улучшению показателей выживаемости. При этом подчеркивается, что цифровизация сама по себе не является самоцелью и должна быть встроена в целостную организационную модель службы [27–29].

4. Концептуальная модель организации кардиологической помощи пациентам с БСК

Таким образом, обобщая проведенный анализ нормативно-правовых документов, регламентировавших оказание медицинской помощи пациентам с БСК, а также имеющийся мировой опыт, описанный в многочисленных публикациях, нами предложена концептуальная модель, основанная на системном, процессном и риск-ориентированном подходах, включающая управляющий, клинический и информационно-аналитический контуры. Модель ориентирована на преодоление структурных и организационных ограничений, выявленных при анализе функционирования кардиологической службы в 2011–2023 гг., и соответствует современным представлениям об управлении качеством медицинской помощи.



4.1. Методологические основания концептуальной модели. Разработка концептуальной модели организации кардиологической помощи пациентам с болезнями системы кровообращения основана на системном, процессном и результат-ориентированном подходах, применяемых в общественном здоровье и здравоохранении. В качестве методологической базы использованы положения теории управления здравоохранением, концепция непрерывности медицинской помощи, а также модель оценки качества медицинской помощи А. Донабедиана (структура – процесс – результат).

Ключевой методологический принцип модели заключается в переходе от административно-иерархической организации кардиологической службы к интегрированной системе управления потоками пациентов и клиническими исходами.

4.2. Цель и задачи концептуальной модели. Целью концептуальной модели является повышение эффективности и результативности медицинской помощи пациентам с БСК за счет оптимизации структуры кардиологической службы, усиления роли первичного звена здравоохранения, развития межрайонных кардиологических центров и внедрения механизмов управления качеством медицинской помощи.

Задачи модели: обеспечение непрерывности оказания медицинской помощи пациентам с БСК; повышение доступности и своевременности диагностических и лечебных мероприятий; ориентация системы на клинические исходы и показатели общественного здоровья; рациональное использование кадровых и материально-технических ресурсов; создание управляемой информационной среды на основе цифровых технологий.

4.3. Структурные компоненты концептуальной модели представляются следующим образом:

4.3.1. Управляющий контур модели включает Министерство здравоохранения Республики Беларусь, областные органы управления здравоохранением и администрации медицинских организаций. Его функциями являются стратегическое планирование, нормативное регулирование, распределение ресурсов и контроль достижения целевых показателей.

4.3.2. Клинический контур представлен технологическими уровнями оказания медицинской помощи.

Первый уровень оказания медицинской помощи (первичное звено здравоохранения) – врачи общей практики, терапевты, кардиологи поликлиник.

Основные функции уровня: выявление факторов риска и ранних клинических проявлений БСК; стратификация сердечно-сосудистого риска; формирование индивидуального лечебно-диагностического маршрута пациента; медицинское наблюдение, вторичная профилактика и координация маршрутизации.

Второй уровень (межрайонный) – межрайонные кардиологические центры.

Основные функции уровня: оказание специализированной медицинской помощи пациентам с осложненным течением БСК; проведение расширенной инструментальной диагностики; лечение острых коронарных синдромов и других неотложных состояний в пределах установленного профиля; принятие решений о необходимости направления пациента на областной, республиканский уровень высокотехнологичной помощи; методическое и консультативное сопровождение организаций первичного районного уровня. Межрайонный технологический уровень выполняет

ключевую роль «фильтра и усилителя» выполнения организациями здравоохранения клинических протоколов диагностики и лечения БСК у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, снижая необоснованные направления на областной и республиканский уровень и обеспечивая доступность специализированной помощи в территориальной близости к пациенту. Введение межрайонного технологического уровня позволяет перераспределить клинические потоки, повысить территориальную доступность специализированной помощи, снизить нагрузку на республиканский уровень и обеспечить управляемость маршрута пациента с болезнями системы кровообращения.

Третий (региональный (областной)) специализированный уровень – областные кардиологические отделения областных больниц и областные кардиологические центры.

Функции уровня: лечение пациентов с тяжелыми и сложными формами БСК; выполнение специализированных диагностических и лечебных вмешательств; подготовка пациентов к высокотехнологичной медицинской помощи; участие в формировании клинических рекомендаций и организационно-методическом сопровождении межрайонных центров.

Четвертый – республиканский уровень высокотехнологичной медицинской помощи (Республиканский научно-практический центр «Кардиология»).

Основные функции уровня: выполнение высокотехнологичных и инновационных методов диагностики и лечения; оказание помощи пациентам с наиболее сложной кардиологической патологией; научно-методическое и экспертное сопровождение системы кардиологической помощи; формирование клинических и организационных стандартов.

4.3.3. Информационно-аналитический контур. Информационно-аналитический контур должен быть представлен электронными медицинскими картами, централизованной информационной платформой, базами данных (регистрами) пациентов с БСК и системами мониторинга показателей качества медицинской помощи. Данный контур обеспечивает обратную связь между клиническими результатами и управленческими решениями.

4.4. Процессная схема концептуальной модели. Пациент с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском или клиническими проявлениями БСК выявляется на уровне первичного звена здравоохранения и включается в электронную базу данных (регистр). На основании клинико-лабораторных и диагностических показателей состояния здоровья, определенных на основании клинических протоколов диагностики и лечения БСК, формируется индивидуальный клинико-функциональный диагноз пациента и лечебно-диагностический маршрут по уровням оказания помощи. Маршрутизация определяется степенью выраженности патологического процесса и вероятных неблагоприятных исходов и ресурсных возможностей организаций здравоохранения оказать своевременную и эффективную помощь.

При необходимости пациент направляется на специализированный или высокотехнологичный этап с обязательной передачей клинической информации через информационную систему. После завершения амбулаторного и/или стационарного этапа пациент возвращается под наблюдение первичного звена для проведения

вторичной профилактики и реабилитации. Информация о клинических исходах, осложнениях и повторных госпитализациях автоматически анализируется и используется для оценки эффективности работы каждого уровня системы.

Нами представлены требования к оптимальной структуре кардиологической помощи, где определена ведущая роль первичного звена как координатора маршрута пациента, предложена этапная маршрутизация с регламентированными сроками и объемами диагностики и функциональная интеграция диагностических служб, регламентировано использование цифровых регистров и индикаторов качества, а также задана ориентация управления службой на клинические и медико-демографические исходы (см. рисунок).



Сопоставление структуры кардиологической службы: 2011–2023 гг. и целевая модель

Comparison of the structure of the cardiology service: 2011–2023 and the target model

4.5. Показатели оценки эффективности целевой структуры кардиологической помощи. Проведенный анализ и сравнение существующей и концептуальной моделей позволили определить систему ключевых управленческих индикаторов, ориентированных на конечные клинические и организационные результаты, а также использовать их для оценки эффективности функционирования целевой структуры кардиологической помощи. Указанные показатели могут применяться как на уровне организации здравоохранения, региона, так и системы в целом, в том числе использоваться для принятия управленческих решений. Это:

- охват диспансерным наблюдением пациентов с БСК – доля пациентов с установленным диагнозом БСК групп высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, состоящих под динамическим медицинским наблюдением первичного звена, от общего числа зарегистрированных пациентов. Показатель отражает степень управляемости контингента и эффективность координирующей функции первичного звена;
- доступность диагностических исследований для стратификации рисков – доля пациентов с БСК, получивших диагностические исследования в сроки, регламентированные клиническими протоколами с учетом предполагаемого индивидуального клинико-прогностического исхода. Индикатор характеризует соответствие структуры службы требованиям межуровневой маршрутизации и ресурсного планирования;
- доля пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, получающих лечение на межрайонном, областном и республиканском уровне оказания медицинской помощи в соответствии с клиническими протоколами, что позволяет оценить степень внедрения результат-ориентированного управления медицинской помощью;
- частота повторных госпитализаций по поводу БСК в течение 12 месяцев после выписки из стационара. Показатель используется как интегральная характеристика преемственности этапов оказания медицинской помощи и эффективности вторичной профилактики;
- смертность (летальность) от болезней системы кровообращения (общая и госпитальная). Индикатор отражает конечный результат функционирования системы кардиологической помощи и является базовым показателем общественного здоровья.

Использование данных показателей обеспечивает переход от контроля объемов оказания медицинской помощи к управлению ее качеством и результативностью, что принципиально отличает целевую модель от структуры кардиологической службы 2011–2023 гг.

4.6. Ожидаемые результаты внедрения концептуальной модели. Предполагается, что реализация концептуальной модели позволит повысить доступность лечебно-диагностических исследований для пациентов групп высокого и очень высокого риска БСК, что обеспечит снижение частоты и тяжести повторных, в том числе острых, сердечно-сосудистых событий, а также связанного с ними риска неблагоприятных исходов, тем самым повысит эффективность использования ресурсов здравоохранения. Сопровождение процесса с помощью цифровых технологий обеспечит анализ и научно обоснованное



управление кардиологической службой. Это даст возможность улучшить показатели смертности и инвалидизации населения по причине БСК, снизить социально-экономическое бремя сердечно-сосудистой патологии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Организация диспансерного наблюдения в Республике Беларусь

1.1. Организационные аспекты снижения клинико-экономического бремени БСК. Снижение клинико-экономического бремени БСК достигается не столько за счет увеличения объемов финансирования или внедрения отдельных высокотехнологичных методов лечения, сколько благодаря оптимизации организации медицинской помощи [30–33]. В международной практике ключевыми признаются модели, ориентированные на управление клиническими исходами, а не на объемы оказанных услуг.

В трудах А. Донабедиана качество медицинской помощи рассматривается как совокупность структурных, процессных и результативных компонентов, что легло в основу концепции результат-ориентированного управления здравоохранением [34]. Применительно к кардиологической службе это означает необходимость системного анализа структуры службы, клинических маршрутов пациентов и показателей исходов лечения. Модель ведения хронических заболеваний (Chronic Care Model) подчеркивает необходимость координации между уровнями оказания помощи и активным участием пациента [35]. Исследования показывают, что интегрированные организационные решения обеспечивают более устойчивый эффект по сравнению с фрагментарными клиническими вмешательствами [20].

В российской научной литературе подчеркивается значимость системного управления качеством медицинской помощи и стандартизации клинических маршрутов [36, 37]. Аналогичные подходы реализуются в рамках государственных программ Республики Беларусь.

1.2. Роль структуры службы и этапности оказания помощи. Многочисленные публикации подчеркивают, что структура медицинской службы является ключевым фактором, определяющим доступность, своевременность и непрерывность оказания помощи пациентам с БСК [38]. Эффективные модели кардиологической помощи базируются на четком разграничении функций между уровнями системы здравоохранения, наличии промежуточных технологических уровней и развитой системе маршрутизации пациентов. Отсутствие четко регламентированной преемственности между амбулаторным и стационарным этапами снижает эффективность ведения пациентов с хроническими формами БСК [39].

1.3. Первичное звено здравоохранения как координатор маршрута пациента.

Современные концепции организации помощи при БСК отводят первичному звену здравоохранения центральную роль в управлении маршрутом пациента. Врачи общей практики и терапевты рассматриваются не только как субъекты первичного выявления заболеваний, но и как координаторы длительного наблюдения, вторичной профилактики и реабилитации [40]. Результаты исследований свидетельствуют, что усиление роли первичного звена сопровождается снижением частоты осложнений ишемической болезни сердца, уменьшением повторных госпитализаций и более рациональным

использованием ресурсов стационарной помощи [41]. Вместе с тем подчеркивается, что без нормативного закрепления функций первичного уровня и без информационной поддержки его потенциал реализуется фрагментарно. Эффективность медицинского наблюдения определяется не только охватом населения, но и дифференциацией пациентов по уровню кардиоваскулярного риска [42].

В Республике Беларусь в 2011–2023 гг. действовала модель диспансеризации, ориентированная преимущественно на количественные показатели охвата населения профилактическими мероприятиями. Однако несмотря на значительное внимание к количественным показателям, она не учитывала в должной мере индивидуальные характеристики пациентов, такие как кардиоваскулярный риск, сопутствующие заболевания и степень вероятности развития осложнений. Эта проблема приводила к тому, что первичное звено здравоохранения не могло в полной мере адаптировать подходы к лечению пациентов с высокими рисками, что снижало эффективность диспансеризации в этих группах [43]. Отсутствие унифицированных механизмов маршрутизации и межуровневого информационного взаимодействия ограничивало возможности своевременного направления пациентов на специализированные вмешательства. Современные подходы предполагают переход к риск-ориентированной модели диспансерного наблюдения, интегрированной с цифровыми регистрами и системой контроля клинических исходов [44].

Анализ нормативных документов, регламентирующих проведение диспансеризации взрослого населения за период с 2011 по 2023 г., показал необходимость дальнейшего совершенствования процесса организации медицинской помощи пациентам с БСК и усиления работы с группами пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, так как акценты на этой наиболее социально и экономически значимой категории пациентов не были сделаны. Так, приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.09.2022 № 1201 «О порядке медицинского наблюдения в амбулаторных условиях», постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2022 № 83 «О порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения» (приказ главного управления по здравоохранению Брестского областного исполнительного комитета от 6 декабря 2022 года № 95 «Об организации и проведении диспансеризации взрослого и детского населения области»), постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.08.2023 № 125 «О порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения», Инструкция о порядке оказания медицинской помощи в амбулаторных, стационарных условиях, в условиях отделения дневного пребывания, а также вне организации здравоохранения, утвержденная постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 августа 2023 г. № 117, содержали количественные показатели эффективности диспансеризации (утратили силу). Только критерии качества, установленные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 декабря 2024 г. № 173, действующие на данный момент, содержат некоторые качественные показатели, однако они не относятся к пациентам с БСК, а применяются только в оценке оказания помощи пациентам при онкопатологии.

В Республике Беларусь медицинское наблюдение осуществляется в рамках первичного звена здравоохранения и регламентируется нормативными актами Министерства здравоохранения.



Модель включает: медицинское наблюдение; периодические осмотры; выполнение диагностических исследований и коррекцию терапии в пределах требований клинических протоколов. Однако, по данным STEPS-исследований, эффективность организационных технологий оставляет желать лучшего, так как распространенность артериальной гипертензии среди населения страны составляет более 40%, при этом осведомленность пациентов о диагнозе – около 70%; медикаментозное лечение получают 60–65%; достижение целевых уровней АД составляет 30–35% [45]. Таким образом, выявляется значительный разрыв между лечением и эффективным контролем заболевания.

Анализ диспансерных карт пациентов трудоспособного возраста показал, что полнота выполнения обязательных обследований варьирует в среднем в пределах 60%.

1.4. Проблемные зоны национальной модели. Анализ отечественных публикаций позволяет выделить следующие организационные ограничения:

- преобладание нозологического подхода над риск-ориентированным;
- недостаточная цифровизация;
- ограниченное использование клинического мониторинга качества оказания медицинской помощи пациентам с БСК;
- недостаточный контроль достижения целевых показателей.

В соответствии с этим можно сформулировать направления модернизации и перспективы совершенствования модели: переход к управлению по клиническим индикаторам; цифровизация диспансерных регистров и цифровая верификация выполнения протокола, а также разработка новой системы внутреннего и внешнего аудита качества.

Современные подходы предполагают следующие управленческие индикаторы качества медицинского наблюдения и их разделение на три группы, которое соответствует концепции результат-ориентированного управления здравоохранением.

Структурные индикаторы: обеспеченность кадрами, наличие стандартов и протоколов, внедрение электронных регистров, доступность диагностического оборудования.

Процессуальные индикаторы: доля пациентов, прошедших плановый осмотр; уровень контроля АД; доля пациентов, у которых определен липидный профиль; частота оценки сердечно-сосудистого риска.

В белорусской практике процессуальные показатели чаще используются в отчетной документации.

Результативные индикаторы: доля пациентов с контролируемым АД; доля пациентов с целевым LDL; частота госпитализаций по поводу осложнений; смертность от БСК; частота повторных инфарктов и инсультов.

2. Акцент международных систем здравоохранения на результативных индикаторах [46–48]

Международные концепции диспансерного наблюдения представлены следующим образом [49–54]:

2.1. Подход ВОЗ: модель хронической помощи. В рамках глобального плана действий по борьбе с неинфекционными заболеваниями ВОЗ подчеркивает необходимость перехода от эпизодической модели к модели непрерывного

ведения хронических заболеваний. Программа WHO HEARTS предлагает системный инструментарий, включающий: стандартизированные протоколы лечения; алгоритмы стратификации риска; систему мониторинга клинических индикаторов; оценку качества первичной помощи. ВОЗ определяет ключевые показатели эффективности диспансерного наблюдения:

- охват пациентов динамическим наблюдением;
- доля пациентов, достигших целевого уровня артериального давления;
- доля пациентов, получающих статин-терапию при наличии показаний;
- частота госпитализаций по поводу осложнений БСК.

Таким образом, акцент переносится с формального учета пациентов на достижение измеримых клинических результатов.

2.2. Американская модель (ACC/АНА). Рекомендации ACC/АНА строятся на концепции 10-летнего риска ASCVD. Управление диспансерным наблюдением включает: стратификацию пациентов по категориям риска; регламентированные интервалы наблюдения; оценку достижения терапевтических целей; использование клинических индикаторов качества. В руководстве по управлению дислипидемией подчеркивается необходимость мониторинга: LDL-холестерина, приверженности терапии, нежелательных эффектов лечения. В США широко используются показатели качества, интегрированные в страховые и клинические системы контроля (HEDIS), что позволяет сопоставлять учреждения по клиническим исходам.

2.3. Европейская модель (ESC). Европейские рекомендации ESC 2021 г. предусматривают риск-ориентированную модель с использованием SCORE2. К управленческим индикаторам относятся: доля пациентов высокого риска, получающих комбинированную терапию; достижение целевых уровней АД (<130/80 мм рт. ст.); достижение целевых уровней LDL в зависимости от категории риска; частота повторных сердечно-сосудистых событий. ESC подчеркивает необходимость клинического аудита и внедрения цифровых регистров.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные несовершенства структуры кардиологической помощи и организации ее функционирования, существовавшей в 2011–2023 гг., обусловили объективную необходимость ее реформирования в направлении усиления роли первичного звена, внедрения современных унифицированных клинических протоколов, маршрутизации пациентов в условиях межуровневого взаимодействия и внедрения цифровых инструментов управления. Совершенствование структуры кардиологической службы направлено на реализацию принципов доказательной медицины, повышение управляемости лечебно-диагностическим процессом и ориентацию системы здравоохранения на конечные клинические результаты, что соответствует современным требованиям общественного здоровья и здравоохранения. Современные международные подходы демонстрируют высокую эффективность риск-ориентированных моделей диспансерного наблюдения. В Республике Беларусь достигнут высокий уровень охвата пациентов наблюдением, однако сохраняется недостаточная доля достижения целевых клинических показателей. Проведенный анализ свидетельствует, что в современных условиях ключевым ограничением

Амлодипин + Индапамид + Периндоприл

КО-АНТЕНЗА®



Тройная комбинация - тройная эффективность



5мг + 1,25мг + 4мг № 30;

5мг + 2,5мг + 8мг № 30;

10мг + 1,25мг + 4мг № 30;

10мг + 2,5мг + 8мг № 30



**Высокая эффективность и
максимальная органопротекция**

**Хорошая переносимость и высокая
приверженность к лечению**

Широкий спектр дозировок

24-часовой контроль АД



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Препарат противопоказан при беременности и лактации.
Реклама. ООО «ФАРМТЕХНОЛОГИЯ» www.ft.by

эффективности кардиологической помощи является не дефицит клинических технологий или финансовых ресурсов, а несоответствие организационной структуры системы здравоохранения задачам ведения пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отсутствие непрерывности маршрута пациента, недостаточная координация между уровнями оказания помощи и слабая интеграция информационно-аналитических инструментов обуславливают необходимость разработки и научного обоснования организационной модели кардиологической службы, ориентированной на управление клиническими исходами. Это определяет научную и практическую значимость и обоснование концептуальной модели кардиологической службы, ориентированной на результат, преемственность и рациональное использование ресурсов. Совершенствование национальной модели должно быть направлено на усиление управленческих индикаторов качества и переход к системе мониторинга клинических исходов.

Таким образом, модернизация структуры кардиологической помощи является закономерным этапом развития системы здравоохранения Республики Беларусь, направленным на снижение смертности и инвалидности от болезней системы кровообращения и повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Cardiovascular diseases (CVDs)* [Electronic resource]. World Health Organization. Geneva: WHO, 2025. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (accessed 11.01.2025).
2. Roth G.A. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982–3021.
3. Timmis A. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022;43(8):716–799.
4. *Health at a Glance 2023: OECD Indicators* [Electronic resource]. OECD Publishing. Paris: OECD Publishing, 2023. 234 p. Available at: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/health-at-a-glance-2023_e04f8239/7a7afb35-en.pdf (accessed 26.04.2025).
5. Ibanez B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–177.
6. Tsao C.W. Heart disease and stroke statistics – 2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–e621.
7. Murray C.J.L., Lopez A.D. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary*. Cambridge: Harvard School of Public Health, 1996. 43 p.
8. Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2014;35(42):2950–2959.
9. Medvedeva I. (ed.) *Statistical Yearbook of the Republic of Belarus, 2023: statistical collection*. National stat. com. Rep. Belarus. Minsk: Belstat, 2023. 322 p. (in Russian)
10. *On the State Program "Public Health and Demographic Security" for 2021–2025: Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Tatarstan. Belarus, January 19, 2021, No. 28*. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus [Electronic resource]. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22100028> (accessed 22.06.2025). (in Russian)
11. Bloom D.E. *The global economic burden of noncommunicable diseases*. Geneva: World Economic Forum, 2011. 47 p.
12. Wilkins E. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network, 2017. 192 p.
13. Feigin V.L. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29.
14. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795–820.
15. *On approval of the Instructions on the procedure for conducting medical examinations: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, August 12, 2016, No. 96* [Electronic resource]. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631254> (accessed 03/05/2024). (in Russian)
16. *On the procedure for conducting medical examinations of the adult population: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, December 16, 2024, No. 173* [Electronic resource]. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22442590> (accessed 03/05/2025). (in Russian)
17. *On the procedure for conducting medical examinations of adults and children of the Republic of Belarus: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, August 9, 2022, No. 83* [Electronic resource]. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W2238626> (accessed 03/05/2026). (in Russian)
18. *On the procedure for conducting medical examinations of adults and children: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Belarus, August 30, 2023, No. 125*. Etalon-Belarus [Electronic resource]. National Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2024. (in Russian)
19. *On the procedure for providing medical care: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated August 16, 2023, No. 117*. National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus. 2023. No. 8/40342. (in Russian)
20. *On the organization of medical care for patients with acute cerebrovascular accident: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, January 24, 2018, No. 47*. Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus. Belarus [Electronic resource]. Available at: <http://minzdrav.gov.by> (accessed 15.05.2024). (in Russian)

21. On Approval of the Clinical Protocol "Diagnosis and Treatment of Patients (Adult Population) with Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation, Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, November 30, 2023, No. 182. National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus. 2023. No. 8/40794. (in Russian)
22. On the approval of some clinical protocols for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, June 6, 2017, No. 59. Etalon-Belarus [Electronic resource]. National Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2024. (in Russian)
23. On approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with chronic atherosclerotic aortic aneurysm (adult population)": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, June 1, 2017, No. 47. Etalon-Belarus [Electronic resource]. National Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2024. (in Russian)
24. On approval of clinical protocols for the provision of emergency medical care to the adult population: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, September 30, 2010, No. 1030: as amended by the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 850 dated 07/14/2021. Etalon-Belarus [Electronic resource]. National Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2024. (in Russian)
25. On Approval of the Clinical Protocol "Providing Medical Care to Patients in Critical Conditions": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, dated August 23, 2021, No. 103. National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus. 2021. No. 8/37196. (in Russian)
26. Gitkina A. Methodological recommendations for assessing the effectiveness of regulatory control in the healthcare system: method. Recommendations. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: BELIZ, 2022. 34 p. (in Russian)
27. Jernberg T. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–1170.
28. Kontsevaya A., Drapkina O., Balanova Yu., Imaeva A., Suvorova E., Khudyakov M. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156–166. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166>
29. Martsevich S. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation [Electronic resource]: method. Recommendations. Russian Society for the Prevention of Non-Infectious Diseases. Moscow: Silicea-Poligraf, 2023. 44 p. Available at: elibrary.ru (accessed 26.04.2025). (in Russian)
30. Porter M.E., Teisberg E.O. *Redefining Health Care: creating value-based competition on results*. Boston: Harvard Business School Press, 2006. 506 p.
31. Nolte E., McKee M. Caring for people with chronic conditions: a health system perspective. London: European Observatory on Health Systems and Policies, 2008. 259 p.
32. Wagner E.H. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Effective Clinical Practice*. 1998;1(1):2–4.
33. Piepoli M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–2381.
34. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Quarterly*. 2005;83(4):691–729.
35. Grudniewicz A. Operationalizing the Chronic Care Model with Goal-Oriented Care. *Patient*. 2023;16(6):569–578.
36. Shlyakhto E., Vasilievich Yu. Outcome-based Healthcare. *Translational Medicine*. 2017;4(1):6–10. (in Russian)
37. Boytsov S. Prevention of noncommunicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2012;15(2):3–10. (in Russian)
38. Boytsov S. Dispensary observation of patients with chronic noncommunicable diseases and persons at high risk of their development: guidelines. Moscow: FSBI "NRCPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 112 p. Available at: <https://org.gnicpm.ru> (accessed 22.05.2026). (in Russian)
39. On the organization of cardiological care for the population of the Republic of Belarus, problems and ways to improve it: resolution of the Board of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus, December 29, 2010, No. 21.1 [Electronic resource]. Etalon is Online. Available at: <https://etalonline.by/document/?regnum=u01100272mzd> (accessed 05.03.2025). (in Russian)
40. Ulumbekova G. Quality management in medical care in the Russian Federation: from planning to improvement. Part I. Quality of medical care planning in the Russian Federation: analysis of current regulatory framework and indicators for quality of medical care. *Healthcare Management. News. Views. Education*. 2016;2:43–62. (in Russian) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlenie-kachestvom-medsinskoy-pomoschi-v-rf-ot-planirovaniya-do-uluchsheniya-chast-i-planirovanie-kachestva-medsinskoy-pomoschi-v-viewer>
41. Pabivantsava N. Clinical Examination of Cardiological Patients: Organizational Experiment on the Example of the Brest Region. Part 1 – Stage of Development and Introduction. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(3):369–380. (in Russian)
42. Pabivantsava N., Surmach M. Implementation and evaluation of the effect of technologies for organizing medical care for patients with high cardiovascular risk on the example of the Brest region (part 2). *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2021;5(1):1239–1246. (in Russian)
43. Moroz I., Svetlovich T. On the needs for medico-social home care of elderly and disabled people (based on the sociological research data). *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2013;2:117–121. (in Russian) Available at: <https://www.rcrm.by/upload/science/moroz1.pdf>
44. Sachek M., Schaveleva M., Boldyreva I. Clinical examination improvement of adult population in healthcare system of the Republic of Belarus. *Problems of Public Health Organization and optimization*. 2024;3:25–35. (in Russian) Available at: https://mpmc.by/files/00106/obj/110/74913/doc/1-3_%D0%A1%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%BA%D0%A9%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B4%D1%8B%D1%80%D0%B5%D0%B2%D0%B0_BD_25-35.pdf
45. Stoma I., Sharshakova T. (eds) *Modern approaches to health promotion: collection of scientific articles*. Gomel: Gomel State Medical University. Univ., 2023. 268. (in Russian)
46. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus. STEPS 2020 [Electronic resource]: analyte. Report. Ministry of Healthcare of the Republic Belarus, World Health Organization. Minsk: WHO, 2021. Available at: who.int (accessed 17.04.2025). (in Russian)
47. Cannon C.P. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283(22):2941–2947.
48. Busse R. *Tackling chronic disease in Europe: strategies, interventions and challenges*. London: European Observatory on Health Systems and Policies, 2010. 131 p.
49. Kotseva K. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–835.
50. *Healthcare Quality and Outcomes (HCQO) indicators: Definitions* [Electronic resource]. OECD. Paris: OECD, 2023. 77 p. Available at: oecd.org (accessed 26.04.2025).
51. *Health at a Glance 2023: OECD Indicators* [Electronic resource]. OECD Publishing. Paris: OECD Publishing, 2023. 234 p. Available at: oecd.org (accessed 17.04.2025).
52. Porter M.E. What is Value in Health Care? *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2477–2481.
53. *WHO technical package for cardiovascular disease management in primary health care* [Electronic resource]: HEARTS module: Monitoring and evaluation. Geneva: World Health Organization, 2020. 44 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001367> (accessed 17.04.2025).
54. *European Health Care Outcomes, Performance and Efficiency (EuroHOPE)* [Electronic resource]: final report. EuroHOPE. 2014;S. I. Available at: <https://eurohope.info> (accessed 17.04.2025).



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.3.002>

УДК [616.12-008.331.1+616.124.2-007.61]:[616-002:578.52]



Ясюкайт Н.В., Павлова О.С. ✉, Денисевич Т.Л., Барбук О.А., Русских И.И.,
Затолюка Н.В.

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

Биомаркеры воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ясюкайт Н.В. – подбор научного материала, написание статьи, курация пациентов, ведение баз данных пациентов, анализ и интерпретация данных; Павлова О.С. – разработка концепции, дизайна исследования, подбор научного материала, курация пациентов, анализ данных, редактирование статьи; Денисевич Т.Л. – статистический анализ и интерпретация данных; Барбук О.А. – курация пациентов, ведение баз данных пациентов, проверка содержания; Русских И.И. – выполнение лабораторного обследования пациентов, анализ полученных данных; Затолюка Н.В. – выполнение эхокардиографии, сбор первичной информации для заполнения базы данных.

Финансирование: НИР «Изучить роль воспаления и оксидативного стресса в поражении органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией» ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», 2022–2024 гг.

Подана: 29.02.2026

Принята: 08.06.2026

Контакты: olga.s_pavlova@yahoo.com

Резюме

Цель. Определить ассоциацию показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 135 пациентов с неосложненной АГ I–II степени и неэффективным контролем артериального давления (АД) (офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Пациентам были выполнены: общий анализ крови с расчетом гематологических индексов (отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности (МНР), индекс системного иммунного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR)); биохимический анализ крови с определением высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ); иммуноферментный анализ с определением интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α); электрокардиография; эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ).

Результаты. У пациентов с АГ по результатам корреляционного анализа вСРБ был ассоциирован с индексом массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ) ($r_s=0,255$; $p=0,003$), толщиной задней стенки (ТЗС) ЛЖ ($r_s=0,204$; $p=0,009$), толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($r_s=0,203$; $p=0,019$), относительной толщиной стенки (ОТС) ЛЖ ($r_s=0,204$; $p<0,005$); МНР – с ИММ ЛЖ ($r_s=0,215$; $p=0,013$), ТМЖП ($r_s=0,312$; $p<0,001$), ТЗС ЛЖ ($r_s=0,213$; $p=0,006$); SIRI – с ТМЖП ($r_s=0,200$; $p=0,020$); SII – с ТМЖП ($r_s=0,207$; $p=0,017$). При проведении сравнительного анализа у пациентов с увеличением ИММ ЛЖ были обнаружены более высокие значения вСРБ (1,47 (0,82–2,7) мг/л против 0,94 (0,55–0,1,8) мг/л; $p=0,025$) и МНР (0,31 (0,23–0,50) против 0,22 (0,14–0,40);

$p=0,035$); с увеличением ТЗС ЛЖ определялись более высокие значения вСРБ (1,5 (0,78–2,70) мг/л против 0,98 (0,52–1,60) мг/л; $p=0,009$); с увеличением ТМЖП – более высокие значения вСРБ (1,42 (0,78–2,60) мг/л против 0,68 (0,38–1,50) мг/л; $p=0,045$), ИЛ-6 (2,66 (1,96–3,6) пг/л против 1,85 (1,47–2,90) пг/л; $p=0,039$) и МНН (0,30 (0,21–0,50) против 0,19 (0,14–0,40); $p=0,030$); у пациентов с увеличением ОТС ЛЖ наблюдались более высокие значения вСРБ (1,70 (0,95–3,10) мг/л против 1,10 (0,59–2,00) мг/л; $p=0,025$), МНН (0,30 (0,24–0,50) против 0,26 (0,17–0,40); $p=0,045$), PLR (152,90 (110,91–167,70) против 125,61 (94,30–155,90); $p=0,010$), NLR (1,90 (1,50–2,40) против 1,77 (1,43–2,1); $p=0,038$) и SII (469,80 (327,72–619,70) против 386,40 (291,51–536,90); $p=0,022$) по сравнению с пациентами с нормальными значениями ИММ ЛЖ, ТЗС ЛЖ, ТМЖП и ОТС ЛЖ соответственно. Многофакторный анализ позволил установить независимые факторы вероятности ГЛЖ у пациентов с АГ: сочетанный показатель гематологического индекса $MNR \geq 0,235$ и индекса массы тела (ИМТ) $\geq 28,6$ (ОШ – 10,26 (95% ДИ: 2,04–51,49)), увеличения степени АГ (ОШ – 9,913 (95% ДИ: 1,84–53,17)) и возраста (ОШ – 1,13 (95% ДИ: 1,03–1,24)). Для разработанной модели характерны высокие значения чувствительности (82,7%) и специфичности (78,9%) с общей безошибочностью 82,2%.

Заключение. Полученные данные указывают на ассоциацию биомаркеров системного воспаления с ГЛЖ у пациентов с АГ, что подтверждает роль неспецифического воспаления в поражении сердца. Использование в клинической практике оценки вероятности ГЛЖ на основе легкодоступных клиничко-лабораторных данных с расчетом гематологического индекса МНН позволит выявить группу пациентов с высоким риском поражения сердца до проведения инструментальных методов исследования для предварительной стратификации и оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, биомаркеры воспаления, гематологические индексы, высокочувствительный С-реактивный белок, отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности, индекс системного иммунного воспаления, отношение нейтрофилов к лимфоцитам

Yasiukaits N., Pavlova O. ✉, Denisevich T., Barbuk O., Russkikh I., Zatoloka N.
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Biomarkers of Inflammation in Patients with Arterial Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yasiukaits N. – selection of scientific material, text writing, patient supervision, patient databases maintaining, data analysis and interpretation; Pavlova O. – study concept and design, selection of scientific material, patient supervision, data analysis, editing; Denisevich T. – statistical analysis and data interpretation; Barbuk O. – patient supervision, patient databases maintaining, content checking; Russkikh I. – laboratory tests, obtained data analyzing; Zatoloka N. – performing echocardiography, collecting primary information to fill in the database.

Funding: research project "To study the role of inflammation and oxidative stress in the damage of target organs in patients with hypertension" is realized in the frame of the State scientific research program 4 "Translational medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science", 2022–2024.

Submitted: 29.02.2026

Accepted: 08.06.2026

Contacts: olga.s_pavlova@yahoo.com

Abstract

Purpose. To determine the association of inflammation and hematological indices with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with hypertension.

Materials and methods. The study included 135 patients with uncomplicated hypertension of grade I–II and ineffective blood pressure (BP) control (office BP $\geq 140/90$ mmHg). The patients underwent: general blood test with hematological indices calculating (monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR); biochemical blood analysis with highly sensitive C-reactive protein (hCRP) determination; enzyme immunoassay with interleukin-1 β (IL-1 β) determination, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α); electrocardiography; and echocardiographic examination of the heart.

Results. In patients with hypertension, according to the correlation analysis results, hCRP was associated with the myocardial mass index of the left ventricle (LVMI) ($r_s=0.255$; $p=0.003$), LV posterior wall thickness (PWT) ($r_s=0.204$; $p=0.009$), interventricular septal thickness (IVST) ($r_s=0.203$; $p=0.019$), LV relative wall thickness (RWT) ($r_s=0.204$; $p<0.005$); MHR – with LVMI ($r_s=0.215$; $p=0.013$), IVST ($r_s=0.312$; $p<0.001$), LV RWT ($r_s=0.213$; $p=0.006$); SIRI – with IVST ($r_s=0.200$; $p=0.020$); SII – with IVST ($r_s=0.207$; $p=0.017$). When conducting a comparative analysis, patients with an increase in LVMI were found to have higher values of hCRP (1.47 (0.82–2.7) mg/L versus 0.94 (0.55–1.8) mg/L; $p=0.025$) and MHR (0.31 (0.23–0.50) versus 0.22 (0.14–0.40); $p=0.035$); with an increase in LV PWT, higher values of hCRP were determined (1.5 (0.78–2.70) mg/L versus 0.98 (0.52–1.60) mg/L; $p=0.009$); with an increase in the IVST – higher values of hCRP (1.42 (0.78–2.60) mg/L versus 0.68 (0.38–1.50) mg/L; $p=0.045$), IL-6 (2.66 (1.96–3.6) pg/L versus 1.85 (1.47–2.90) pg/L; $p=0.039$) and MHR (0.30 (0.21–0.50) versus 0.19 (0.14–0.40); $p=0.030$); patients with increased LV RWT had higher values of hCRP (1.70 (0.95–3.10) mg/L versus 1.10 (0.59–2.00) mg/L; $p=0.025$), MHR (0.30 (0.24–0.50) versus 0.26 (0.17–0.40); $p=0.045$), PLR (152.90 (110.91–167.70) vs. 125.61 (94.30–155.90); $p=0.010$), NLR (1.90 (1.50–2.40) versus 1.77 (1.43–2.1); $p=0.038$) and SII (469.80 (327.72–619.70) versus 386.40 (291.51–536.90); $p=0.022$) compared with

patients with normal LVMI, LV PWT, IVST, and LV RWT values, respectively. The multivariate analysis allowed identifying independent factors predicting LVH probability in patients with hypertension, such as: combined hematological index (MHR) ≥ 0.235 and body mass index (BMI) ≥ 28.6 (OR – 10.26 (95% CI: 2.04–51.49)), increase in the severity of hypertension (OR – 9.913 (95% CI: 1.84–53.17)), and age (OR – 1.13 (95% CI: 1.03–1.24)). The model created is characterized by high sensitivity (82.7%) and specificity (78.9%) with overall accuracy of 82.2%.

Conclusion. The obtained data indicate an association between systemic inflammation biomarkers and LVH in patients with hypertension, confirming the role of nonspecific inflammation in cardiac damage. The clinical use of LVH probability assessment based on readily available clinical and laboratory data, including calculation of the hematological index (MHR), will allow identifying patients at high risk of cardiac damage before instrumental testing for preliminary stratification and evaluation of overall cardiovascular risk.

Keywords: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, inflammation biomarkers, hematological indices, high-sensitivity C-reactive protein, monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, systemic immune inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения 2024 года, около 1,4 миллиарда людей в возрасте от 30 до 79 лет во всем мире страдают артериальной гипертензией (АГ), и только 1 из 5 достигает целевых цифр артериального давления (АД) [1]. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [2]. По данным метаанализа 30 исследований с участием 37 700 взрослых пациентов с АГ, распространенность ГЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), в зависимости от критериев оценки, варьировала от 36 до 41% [3]. Своевременная диагностика ГЛЖ у пациентов с АГ имеет большое значение, так как уменьшение массы миокарда левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и неврологических событий [4]. В настоящее время целью терапии пациентов с АГ и ГЛЖ является предотвращение не только гемодинамического влияния высокого АД на ЛЖ, но и воздействия на патогенетические звенья, участвующие в развитии и прогрессировании ГЛЖ, в том числе такие, как неспецифическое низкоинтенсивное воспаление и оксидативный стресс.

Воспаление – важнейший компонент иммунной системы, который необходим для уничтожения патогенов. Однако хроническое вялотекущее воспаление способствует развитию и прогрессированию целого ряда хронических заболеваний у человека, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ. При активации иммунной системы у пациентов с АГ инфильтрирующие иммунные клетки врожденной и приобретенной иммунной системы высвобождают цитокины, матриксные металлопротеиназы, активные формы кислорода и способствуют фиксации комплексов, который, в свою очередь, диффундирует в соседние паренхиматозные клетки и вызывает их дисфункцию и повреждение. Фаза разрешения воспаления неизменно



сопровождается отложением коллагена и фиброзом, что приводит к замещению паренхиматозных клеток и необратимым изменениям в структуре органа. Повреждение, фиброз, ремоделирование и нарушение функции – примеры долгосрочных изменений в результате неспецифического воспаления в органах-мишенях при АГ [5, 6].

Изучение роли неспецифического воспаления с вовлечением иммунных клеток и цитокинов у пациентов с АГ и ГЛЖ позволит определить взаимосвязи воспалительных биомаркеров с поражением сердца и неблагоприятными исходами АГ, что в дальнейшем может применяться с прогностической и диагностической целью, а также для оценки эффективности лечения пациентов с АГ и ГЛЖ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ассоциацию показателей воспаления и гематологических индексов с ГЛЖ у пациентов с АГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 135 человек в возрасте от 18 до 60 лет с эссенциальной АГ I–II степени и неэффективным контролем АД (офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Критериями исключения являлись острые и хронические воспалительные, аутоиммунные и онкологические заболевания, наличие симптоматической АГ, ИБС, перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда или инсульта, миокардита, острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, тиреотоксикоза, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек и ожирения 3-й степени (индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²). Проведение настоящего исследования было одобрено независимым этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (№ 3 от 25.01.2022).

Пациентам был проведен клинический осмотр с измерением офисного АД и оценкой факторов риска ССЗ. Измерялся рост и масса тела с определением ИМТ по формуле Кетле (масса тела, кг / рост², м), наличие ожирения оценивалось при ИМТ более 29,9 кг/м². Выполнялось измерение окружности талии (ОТ), висцеральное ожирение определялось при значении ОТ более 102 см у мужчин и 88 см у женщин [7].

Всем пациентам были проведены следующие лабораторные исследования:

- 1) общий анализ крови (ОАК);
- 2) биохимический анализ крови (БАК) с определением креатинина, цистатина С, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевого кислоты, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ) (анализатор Architect Plus c4000 (Abbott, США) с использованием наборов Abbott (США)) по стандартным методикам;
- 3) иммуноферментный анализ с определением концентрации ИЛ-1 β (нормальное значение – менее 11 пг/мл), ИЛ-6 (нормальное значение – менее 10 пг/мл), ИЛ-8 (нормальное значение – менее 10 пг/мл) и ФНО- α (нормальное значение – менее 6 пг/мл) в сыворотке крови (наборы реагентов «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Вектор-Бест», Россия);

- 4) расчет гематологических индексов на основе результатов ОАК и БАК: MHR (отношение количества моноцитов к ХС-ЛПВП), SII (индекс системного иммунного воспаления – количество тромбоцитов, умноженное на количество нейтрофилов, к количеству лимфоцитов), SIRI (индекс системного воспалительного ответа – количество нейтрофилов, умноженное на количество моноцитов, разделенное на количество лимфоцитов), PLR (отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов), NLR (отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов), LMR (отношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов).

Пациентам выполнялась электрокардиограмма (ЭКГ) на аппарате «Интекард-3» (Республика Беларусь), при анализе которой определялись ЭКГ-критерии ГЛЖ: критерий Соколова – Лайона (S в $V1+R$ в $V5$) >35 мм и Корнелльское произведение (R в $aVL+S$ в $V3$) мм $\times$ $QRS_{mc} >2440$ мм·мс [7].

Проводилась ЭхоКГ на аппарате Philips EPIQ (Нидерланды). Все измерения осуществлялись на протяжении не менее 3 сердечных циклов, а затем усреднялись. Ультразвуковое исследование выполнялось одним оператором – врачом ультразвуковой диагностики.

Вычислялась масса миокарда ЛЖ в М- и В-режимах. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ в М-режиме рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к росту, возведенному в 2,7 степень и выражался в $г/м^{2,7}$; ИММ ЛЖ в В-режиме рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела пациента и выражался в $г/м^2$. ЭхоКГ-признаки ГЛЖ определяли по ИММ ЛЖ >47 $г/м^{2,7}$ у женщин и >50 $г/м^{2,7}$ у мужчин в М-режиме и >88 $г/м^2$ у женщин и >102 $г/м^2$ у мужчин в В-режиме. За превышение толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу и толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП) принимались значения ≥ 10 мм у женщин и ≥ 11 мм у мужчин. Относительная толщина стенок (ОТС) $\geq 0,43$ расценивалась как патологическая [8].

Статистические методы

Проверку нормальности распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Взаимосвязь показателей исследовали методом корреляционного анализа, вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Силу связи определяли по шкале Чеддока. Количественные переменные 2 независимых выборок сравнивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для определения оптимальных пороговых значений (cut-off) количественных показателей, обеспечивающих наибольшую точность классификации пациентов с АГ по наличию и отсутствию поражения сердца, применяли ROC-анализ. Для каждого предполагаемого порога отсечения рассчитывалась чувствительность (Ч) и специфичность (С) с построением графика зависимости. Индикатором эффективности ROC-кривой служила площадь под кривой (AUC). Критерием определения оптимального порога отсечения являлся оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью ($Ч \approx С$). Для разработки многофакторной модели классификации применяли метод бинарной логистической регрессии. Независимые переменные были представлены в виде количественных, порядковых и бинарных показателей. Использовали прямое пошаговое включение переменных в модель. Проверку значимости отличия коэффициентов регрессии от нулевого значения проводили при помощи статистики Вальда ($Wald \chi^2$). Для каждой переменной рассчитывали ОШ с 95% ДИ. Поиск

лучшего порога вероятности с оценкой качества полученной модели выполняли с применением ROC-анализа. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичное клинико-инструментальное исследование проведено у 135 пациентов с АГ, из них 70 мужчин и 65 женщин, средний возраст которых составил $51,53 \pm 6,88$ года, клиническая характеристика и воспалительные биомаркеры которых представлены в табл. 1.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с артериальной гипертензией, $n=135$
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients with hypertension, $n=135$

Показатель	Значение
Длительность АГ, количество лет (25%–75%)	8,5 (4,0–15,0)
Курение, n (%)	28 (20,74%)
Офисное АД систолическое, мм рт. ст.	$149,05 \pm 14,44$
Офисное АД диастолическое, мм рт. ст.	$95,50 \pm 10,24$
Частота сердечных сокращений, ударов в мин	71,00 (66,00–79,00)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	30,70 (28,10–33,20)
Ожирение, n (%)	83 (61,48)
Окружность талии у женщин, см (25%–75%)	100,00 (91,50–109,50)
Окружность талии у мужчин, см (25%–75%)	105,00 (98,50–113,50)
Висцеральное ожирение, n (%)	92 (68,15)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,86 \pm 1,12$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,10 (3,33–4,93)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,39 (1,15–1,58)
Триглицериды, ммоль/л (25%–75%)	1,50 (1,02–2,03)
Гиперхолестеринемия (общий холестерин $>5,0$ ммоль/л), n (%)	101 (74,81)
Дислипидемия (ХС-ЛПНП $>3,0$ ммоль/л), n (%)	111 (82,22)
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,99 (5,63–6,43)
Мочевая кислота, ммоль/л (25%–75%)	380,35 (292,55–443,85)
Гиперурикемия (мочевая кислота в плазме крови >360 мкмоль/л), n (%)	74 (55,22)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	1,40 (0,70–2,50)
Интерлейкин-6, пг/мл	2,59 (1,82–3,61)
Интерлейкин-8, пг/мл	5,65 (4,19–7,50)
Интерлейкин-1 β , пг/мл	2,06 (1,18–3,42)
Фактор некроза опухоли- α , пг/мл	0,81 (0,38–1,27)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ (25%–75%)	234,50 (199,00–266,00)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,99 \pm 1,49$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ (25%–75%)	3,20 (2,70–4,20)
Моноциты, $10^9/\text{л}$ (25%–75%)	0,50 (0,40–0,60)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (25%–75%)	1,80 (1,40–2,20)
Индекс системного иммунного воспаления (SII)	423,65 (319,00–582,52)
Индекс системного воспалительного ответа (SIRI)	0,86 (0,63–1,25)

Окончание таблицы 1

Лимфоцитарно-моноцитарное отношение (LMR)	3,60 (2,89–4,60)
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR)	1,87 (1,45–2,33)
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR)	136,67 (100,00–65,00)
Отношение моноцитов к холестерину ЛПВП (MHR)	0,30 (0,19–0,45)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

АГ I степени была диагностирована у 11 пациентов, АГ II степени – у 124. В исследуемой группе 51,85% пациентов регулярно принимали антигипертензивные препараты в составе комбинированной или монотерапии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – 33 пациента (24,63%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 22 пациента (16,41%), бета-адреноблокаторы (БАБ) – 14 пациентов (10,44%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 19 пациентов (14,18%), тиазидные диуретики – 3 пациента (2,22%) и тиазидоподобные диуретики – 16 пациентов (11,85%). 9 пациентов (6,72%) принимали регулярно статины.

При анализе ЭКГ в исследуемой группе критерии ГЛЖ: Соколова – Лайона и Корнелльское произведение – были в пределах нормальных значений у всех пациентов (21,11±2,12 мм и 930,0 (685,50–1205,00) мм·мс у женщин; 25,34±4,56 мм и 1080 (850,00–1635,50) мм·мс у мужчин соответственно).

По данным Эхо-КГ, ИММ ЛЖ был увеличен у 61,19% пациентов в М-режиме и у 48,51% – в В-режиме (табл. 2).

При выполнении корреляционного анализа были получены положительные ассоциации биомаркеров воспаления: вСРБ, ИЛ-6, MHR, SIRI, SII – с ЭхоКГ-показателями ГЛЖ (табл. 3).

Таблица 2
Эхокардиографические показатели у пациентов с артериальной гипертензией, n=135
Table 2
Echocardiographic parameters in patients with hypertension, n=135

Показатель	Значение
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	10,80±1,28
Увеличение толщины задней стенки ЛЖ в диастолу (≥10 мм у женщин и ≥11 мм у мужчин), n (%)	98 (73,13)
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм	11,37±1,51
Увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (≥10 мм у женщин и ≥11 мм у мужчин), n (%)	113 (84,33)
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	51,24±4,77
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,42 (0,38–0,45)
Увеличение относительной толщины стенок ЛЖ (≥0,43), n (%)	57 (42,54)
Индекс массы миокарда ЛЖ у женщин в В-режиме, г/м ² (25%–75%)	89,08 (78,70–96,61)
Индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин в В-режиме, г/м ² (25%–75%)	100,14 (88,10–107,24)
Индекс массы миокарда ЛЖ у женщин в М-режиме, г/м ^{2,7} (25%–75%)	51,99 (43,64–58,97)
Индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин в М-режиме, г/м ^{2,7} (25%–75%)	51,91 (42,81–58,97)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	62,50 (60,00–66,00)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 3

Корреляционный анализ биомаркеров воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией (r_s)

Table 3

Correlation analysis of biomarkers of inflammation and hematological indices with left ventricular hypertrophy in patients with hypertension (r_s)

Показатели	ИММ ЛЖ (В-режим), г/м ²	ИММ ЛЖ (М-режим), г/м ^{2,7}	ТЗС ЛЖ, мм	ТМЖП, мм	ОТС ЛЖ
вСРБ, мг/л	0,061 p=0,488	0,255 p=0,003	0,204 p=0,009	0,203 p=0,019	0,204 p<0,005
ИЛ-1 β , пг/мл	-0,115 p=0,226	-0,121 p=0,206	-0,067 p=0,486	-0,014 p=0,885	0,034 p=0,725
ИЛ-6, пг/мл	0,006 p=0,952	0,006 p=0,014	0,191 p=0,037	0,104 p=0,256	0,052 p=0,567
ИЛ-8, пг/мл	0,074 p=0,446	0,103 p=0,291	0,046 p=0,636	0,116 p=0,232	-0,074 p=0,446
ФНО- α , пг/мл	0,105 p=0,271	-0,001 p=0,987	-0,006 p=0,947	0,077 p=0,418	0,012 p=0,900
MHR	0,349 p<0,001	0,215 p=0,013	0,213 0,006	0,312 p<0,001	0,124 p=0,155
LMR	-0,042 p=0,069	-0,007 p=0,932	-0,079 p=0,374	-0,067 p=0,443	-0,054 0,533
PLR	-0,096 p=0,269	0,065 p=0,457	-0,097 p=0,267	-0,023 p=0,793	0,158 p=0,069
NLR	0,090 p=0,301	0,111 p=0,205	0,113 p=0,159	0,192 p=0,027	0,155 p=0,074
SIRI	0,137 p=0,115	0,137 p=0,114	0,157 p=0,070	0,200 p=0,020	0,067 p=0,441
SII	0,066 p=0,450	0,119 p=0,172	0,076 p=0,382	0,207 p=0,017	0,175 p=0,04

Примечания: вСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; MHR – отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; LMR – отношение лимфоцитов к моноцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; SII – индекс системного иммунного воспаления; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка.

При проведении сравнительного анализа у пациентов с превышением ИММ ЛЖ в М-режиме были обнаружены более высокие значения вСРБ (1,47 (0,82–2,7) мг/л против 0,94 (0,55–0,1,8) мг/л; $p=0,025$) и MHR (0,31 (0,23–0,50) против 0,22 (0,14–0,40); $p=0,035$), в отличие от пациентов с нормальными значениями ИММ ЛЖ. В группе пациентов с увеличением ТЗС ЛЖ определялись более высокие значения вСРБ (1,5 (0,78–2,70) мг/л против 0,98 (0,52–1,60) мг/л; $p=0,009$) по сравнению с пациентами с нормальной ТЗС ЛЖ. Для пациентов с увеличением ТМЖП были характерны более высокие уровни вСРБ (1,42 (0,78–2,60) мг/л против 0,68 (0,38–1,50) мг/л; $p=0,045$), ИЛ-6 (2,66 (1,96–3,6) пг/л против 1,85 (1,47–2,90) пг/л; $p=0,039$) и MHR (0,30 (0,21–0,50) против 0,19 (0,14–0,40); $p=0,030$). У пациентов с увеличением ОТС ЛЖ наблюдались более высокие уровни вСРБ (1,70 (0,95–3,10) мг/л против 1,10 (0,59–2,00) мг/л; $p=0,025$), MHR (0,30 (0,24–0,50) против 0,26 (0,17–0,40); $p=0,045$), PLR (152,90 (110,91–167,70) против 125,61 (94,30–155,90); $p=0,010$), NLR (1,90 (1,50–2,40) против 1,77 (1,43–2,1); $p=0,038$)

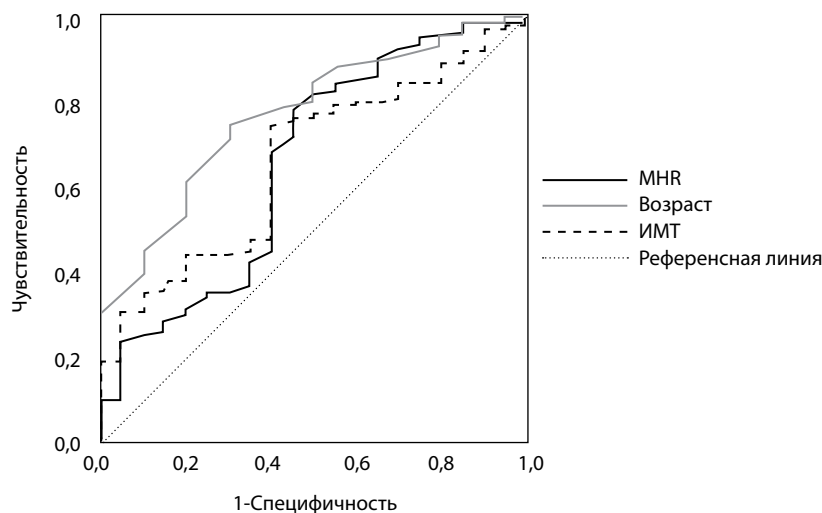


Рис. 1. ROC-кривые независимых факторов вероятности гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией
Fig. 1. ROC curves of independent left ventricular hypertrophy probability factors in patients with hypertension

и SII (469,80 (327,72–619,70) против 386,40 (291,51–536,90); $p=0,022$) по сравнению с пациентами с нормальным значением ОТС ЛЖ.

Для оценки значимости независимых факторов ГЛЖ был применен ROC-анализ (рис. 1, табл. 4) с включением переменных, продемонстрировавших статистически значимую корреляцию с ГЛЖ.

Пороговое значение MHR с наибольшей точностью классификации пациентов с АГ по наличию ГЛЖ составило 0,235, ИМТ – 28,6 кг/м² (табл. 5).

Для определения кумулятивного влияния независимых факторов вероятности ГЛЖ у пациентов с АГ был выполнен многофакторный анализ (табл. 6), в который в качестве переменных были включены возраст, пол, длительность и степень АГ, уровень САД и ДАД офисного, ИМТ, ОТ, курение, значения ХС-ЛПНП, ТГ, глюкозы и мочевого кислоты в крови, биомаркеры воспаления (концентрация вСРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6,

Таблица 4
Характеристики ROC-кривых независимых факторов вероятности гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией
Table 4
Characteristics of ROC curves of independent left ventricular hypertrophy probability factors in patients with hypertension

Показатель	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% ДИ	p
MHR	0,653	0,073	0,511–0,795	0,025
ИМТ	0,658	0,062	0,537–0,779	0,023
Возраст	0,764	0,052	0,663–0,866	<0,001

Примечания: MHR – отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 5
Пороговые значения показателей, ассоциированные с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией
Table 5
Threshold values of indicators associated with left ventricular hypertrophy in patients with hypertension

Показатели	Пороговое значение (cut-off)	Чувствительность	Специфичность
MHR	0,235	68,1	60
ИМТ, кг/м ²	28,6	74,1	60
Возраст, лет	49	73,7	70

Примечания: MHR – отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 6
Многофакторная модель вероятности гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией
Table 6
Multifactorial model of the probability of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension

Независимая переменная	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
		χ ²	p	
MHR ≥0,235 и ИМТ ≥28,6 кг/м ²	2,328±0,823	7,99	0,005	10,26 (2,04–51,49)
Степень АГ	2,293±0,858	7,15	0,008	9,913 (1,84–53,17)
Возраст пациента, лет	0,119±0,047	6,41	0,011	1,13 (1,03–1,24)
Константа	–9,189±2,293	9,88	0,002	–

Примечания: MHR – отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия.

ИЛ-8, ФНО-α и значения SII, NLR, MHR, PLR, LMR). Наибольший вклад в развитие ГЛЖ при АГ вносил сочетанный показатель гематологического индекса MHR ≥0,235 и ИМТ ≥28,6 (ОШ – 10,26 (95% ДИ: 2,04–51,49)) в многофакторной модели. Вторым по значимости фактором у данной категории пациентов была степень АГ (ОШ – 9,913 (95% ДИ: 1,84–53,17)), третьим – возраст (ОШ – 1,13 (95% ДИ: 1,03–1,24)).

Вероятность наличия ГЛЖ у пациентов с АГ рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(2,328 \times X_1 + 2,293 \times X_2 + 0,119 \times X_3 - 9,189)}}$$

где: e – основание натурального логарифма (2,71);
X₁ – MHR (0 – <0,235, 1 – ≥0,235);
X₂ – ИМТ (0 – <28,6 кг/м², 1 – ≥28,6 кг/м²);
X₃ – степень артериальной гипертензии (1 – I степень, 2 – II степень);
X₄ – возраст пациента (лет).

На основании расчетного показателя P при значении ≥0,8 у пациентов с АГ определяется высокая вероятность наличия ГЛЖ, при значении <0,8 – низкая.

Расчет вероятности ГЛЖ (P) был автоматизирован, создана электронная ссылка (QR-код) на автоматический калькулятор (рис. 2).



Рис. 2. QR-код для вычисления вероятности гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией
Fig. 2. QR code for calculating the probability of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension

Полученная модель вероятности ГЛЖ характеризуется высокой чувствительностью (82,7%) и специфичностью (78,9%), безошибочность составила 82,2%, R^2 Найджелкерка – 0,417, омнибус-тест (χ^2 (p)) – 34,72 (<0,001), тест Хосмера – Лемешоу (χ^2 (p)) – 4,771 (0,782).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании была получена значимая ассоциативная связь вСРБ с показателями ГЛЖ: ИММ ЛЖ, ТЗС ЛЖд, ТМЖПд и ОТС ЛЖ. Высокочувствительный СРБ является наиболее изученным воспалительным биомаркером у пациентов с АГ. Согласно имеющимся данным, более высокий уровень вСРБ наблюдается у гипертензивных пациентов по сравнению с нормотензивными [9], кроме того, доказана прогностическая ценность более высоких значений вСРБ в развитии АГ [10]. В исследовании с включением пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в группе с АГ было обнаружено большее количество лейкоцитов ($8,1 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$ против $6,4 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$), а также более высокие концентрации ИЛ-6 в плазме крови (2,8 (2,0–5,4) пг/мл против 2,1 (1,5–3,4) пг/мл; $p = 0,008$) и вСРБ (2,6 (1,4–6,5) мг/л против 1,1 (0,9–2,4) мг/л; $p = 0,004$) по сравнению с пациентами с ГКМП без АГ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и результатам ЭхоКГ. Известно, что наличие АГ усугубляет повышенный риск смертности у пациентов с ГКМП, и данный эффект может быть обусловлен хроническим системным воспалением, которое сопровождает течение АГ [11]. В работе с включением пациентов с резистентной АГ микроальбуминурия (ОШ – 1,97; 95% ДИ: 1,04–3,73) и высокий уровень СРБ (ОШ – 1,76; 95% ДИ: 1,06–2,93) были связаны с возникновением ГЛЖ, независимо от наличия ожирения, СД и ИБС, что может указывать на роль системного воспаления в повреждении эндотелия и поражении сердца [12]. В исследовании, проведенном в 2023 году, с включением пациентов с неосложненной АГ старше 65 лет уровень вСРБ был значительно выше у пациентов с ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ (1,9 (0,8–2,9) и 0,7 (0,4–1,4) соответственно, $p = 0,002$), а уровень вСРБ $\geq 1,25$ мг/л (OR=3,569; 95% ДИ: 2,153–5,916; $p < 0,001$) являлся независимым фактором наличия ГЛЖ [13], что нашло подтверждение в нашей работе. Данные клинические исследования еще раз подчеркивают



важную патогенетическую роль воспаления в развитии и прогрессировании АГ и указывают на возможность использования воспалительных биомаркеров для прогностической оценки поражений органов-мишеней.

В последнее время появляется все больше исследований, указывающих на участие активированных иммунных клеток в патогенезе АГ, а гематологические индексы, рассчитанные на основе количества иммунных клеток, могут найти применение у пациентов с АГ как показатели прогноза заболевания [5, 6]. Гематологический индекс SII у пациентов с АГ в исследовании NHANES был достоверно связан с общей, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от онкологических заболеваний [14]. Karayiğit O. et al. (2023) по результатам научной работы с участием 150 пациентов с АГ, имеющей аналогичные с данным исследованием критерии включения и исключения пациентов, предложили использовать значения гематологического индекса SII (пороговое значение по данным ROC-анализа – 869,5, чувствительность 82,1% и специфичность 86,2% (AUC: 0,861; 95% ДИ: 0,792–0,930; $p < 0,001$) для прогнозирования ГЛЖ [15]. В нашей работе на сопоставимой по количеству пациентов выборке SII не был включен в комплекс независимых факторов наличия ГЛЖ у пациентов с АГ, продемонстрировав лишь слабую корреляционную связь с ТМЖПд и ОТС ЛЖ, в отличие от гематологического индекса MHR.

Также были проведены разноплановые исследования гематологического индекса NLR у пациентов с АГ. Перекрестное исследование выявило корреляцию между высокими уровнями NLR ($NLR > 2,7$) и вариабельностью АД, что указывает на роль данных показателей в качестве маркеров повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с АГ [16]. В исследованиях более высокие показатели NLR были связаны с ГЛЖ [17] и диастолической дисфункцией у пациентов с АГ [18]. В нашем исследовании при проведении сравнительного анализа более высокие значения NLR были характерны для пациентов с увеличением ОТС, однако не различались при нормальном и повышенном значении ИММ ЛЖ.

Гематологический индекс MHR в настоящее время достаточно широко применяется в различных областях клинической практики [19–22]. В доступных в литературе научных исследованиях было показано, что более высокий показатель MHR был связан с многососудистым поражением коронарных артерий [19] и поражением периферических артерий у пациентов с СД [20], что указывало на положительную ассоциацию увеличения гематологического индекса MHR с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом. В ранее проведенных исследованиях более высокий уровень MHR был связан с АГ и увеличением объема левого предсердия [21], а также ассоциировался с развитием резистентной АГ [22]. Доступных данных об изучении ассоциации MHR у пациентов с АГ и ГЛЖ на сегодняшний день нет. В нашей работе MHR имел корреляционную связь с ИММ ЛЖ, ТЗС ЛЖд, ТМЖПд и был выше у пациентов с наличием ГЛЖ. По данным ROC-анализа, пороговое значение MHR у пациентов с АГ и ГЛЖ составило 0,235, а в многофакторной модели классификации пациентов по наличию ГЛЖ MHR совместно с ИМТ (пороговое значение по данным ROC-анализа – 28,6 кг/м²) вносили наибольший вклад. Известно, что ожирение приводит к увеличению массы миокарда ЛЖ, а рост кардиомиоцитов обусловлен не только гемодинамическим воздействием увеличенного объема циркулирующей крови, но и интерстициальной жировой инфильтрацией и накоплением триглицеридов в кардиомиоцитах [23]. Кроме того, увеличение и биологическая трансформация жировой ткани приводят

к повышенной секреции провоспалительных адипокинов (ИЛ-6, фактора хемотаксиса моноцитов, ФНО-α, лептина), которые участвуют в развитии гипертрофии ЛЖ, фиброзе миокарда и эндотелиальной дисфункции и повышают риск развития ССЗ [24].

Помимо сочетанного показателя MHR и ИМТ, в модель классификации пациентов с АГ по наличию ГЛЖ была включена степень АГ. Согласно доступным эпидемиологическим данным, у пациентов с АГ I–II степени ГЛЖ встречается в 20–50% случаев [2, 25]. В наше исследование не были включены пациенты с III степенью АГ, и проведение предварительной диагностики ГЛЖ у данной группы, по нашему мнению, нецелесообразно ввиду вероятности ГЛЖ до 90% [2]. Также показано, что распространенность ГЛЖ увеличивается с возрастом и достигает 70% у пациентов с АГ старше 85 лет [2], что согласуется с тем, что возраст являлся независимым фактором ГЛЖ в нашей модели.

С учетом вышеизложенного и того факта, что данные об ассоциации биомаркеров воспаления и гематологических индексов с ГЛЖ у пациентов с АГ в мировой литературе немногочисленны, порой противоречивы и основаны на результатах исследований с участием небольших выборок пациентов, данная проблема требует проведения дальнейших исследований.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на ассоциацию биомаркеров системного воспаления с ГЛЖ у пациентов с АГ, что подтверждает роль неспецифического воспаления в поражении сердца. Использование в клинической практике оценки вероятности ГЛЖ на основе легкодоступных клинико-лабораторных данных с расчетом гематологического индекса MHR позволит выявить группу пациентов с высоким риском поражения сердца до проведения инструментальных методов исследования для предварительной стратификации и оценки общего сердечно-сосудистого риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Global report on hypertension 2025: high stakes – turning evidence into action*. Geneva: World Health Organization; 2025. 342 p.
2. Cramariuc D., Gerds E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):915–926. doi: 10.1080/14779072.2016.1186542
3. Cuspidi C., Sala C., Negri F., et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–349. doi: 10.1038/jhh.2011.104
4. Diamond J.A., Phillips R.A. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res*. 2005;28(3):191–202. doi: 10.1291/hyres.28.191
5. Madhur M.S., Eljovich F., Alexander M.R., et al. Hypertension: do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? *Circ Res*. 2021;128(7):908–933. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052
6. Gonzalez A.L., Dungan M.M., Smart C.D., et al. Inflammation resolution in the cardiovascular system: arterial hypertension, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Antioxid Redox Signal*. 2024;40(4–6):292–316. doi: 10.1089/ars.2023.0284
7. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
8. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577–605. doi: 10.1093/ehjci/jev076
9. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Di Bello V., et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2414–2419.
10. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945–2951.
11. Zach D.K., Schwegel N., Santner V., et al. Low-grade systemic inflammation and left ventricular dysfunction in hypertensive compared to non-hypertensive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2024;399:131661. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131661
12. Salles G.F., Fiszman R., Cardoso C.R., et al. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):723–728. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093120

13. Song W, Zhang C, Tang J, et al. Hypersensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;27(1):480. doi: 10.1186/s12872-023-03509-z
14. Cao Y, Li P, Zhang Y, et al. Association of systemic immune inflammatory index with all-cause and cause-specific mortality in hypertensive individuals: results from NHANES. *Front Immunol.* 2023;14:1087345. doi: 10.3389/fimmu.2023.1087345
15. Karayigit O, Nurkoç S.G., Çelik M.C. Systemic immune-inflammation index (SII) may be an effective indicator in predicting the left ventricular hypertrophy for patients diagnosed with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2023;37(5):379–385. doi: 10.1038/s41371-022-00755-0
16. Sunbul M., Gerin F., Durmus E., et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36:217–221. doi: 10.3109/10641963.2013.804547
17. Karagöz A., Vural A., Günaydin Z.Y., et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:433–440. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.070
18. Sun X., Luo L., Zhao X., et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:131661. doi: 10.1186/s12872-017-0595-1
19. Chen J., Wu K., Cao W., et al. Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and multi-vessel coronary artery disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):8. doi: 10.1186/s12944-023-01897-x
20. Song Y., Zhao Y., Shu Y., et al. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1100453. doi: 10.3389/fendo.2023.1100453
21. Celik A.I., Karaaslan M.B. Role of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting left atrial enlargement in hypertensive patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(5):702–707. doi: 10.1590/1806-9282.20201127
22. Demirtaş B., Aydın T. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio: an independent predictor of reverse dipper pattern in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(19):9012–9021. doi: 10.26355/eurrev_202310_33925
23. Murdolo G., Angeli F., Reboldi G., et al. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(1):29–41. doi: 10.1007/s40292-014-0068-x
24. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911–919. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023
25. Ruilope L.M., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008;21(5):500–508. doi: 10.1038/ajh.2008.16



Конончук Н.Б.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кардиоонкологическая стратегия при раке молочной железы: от факторов риска к прогнозу и профилактике сердечно-сосудистой токсичности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.03.2026

Принята: 22.06.2026

Контакты: nataly.kon0303@yandex.ru

Резюме

Цель. Выявить наличие общих факторов риска для кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, изучить динамику показателей состояния сердечно-сосудистой системы на фоне лечения рака молочной железы у пациентов низкого и среднего риска, разработать модель прогноза снижения фракции выброса на 10% и более, предложить метод первичной профилактики и оценить его эффективность.

Материалы и методы. В исследование включено 98 женщин с раком молочной железы в возрасте 45,0 (41,0; 49,0) года, у которых планировалось проведение химиотерапии с антрациклинами. Сформировано 3 группы исследования: группа 1 (РМЖ) (n=55) – пациенты, получавшие комплексное лечение рака молочной железы; группа 2 (РМЖ + КТТ) (n=24) – нормотензивные пациенты, получавшие комбинацию валсартана и карведилола на протяжении комплексного лечения рака; группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ) (n=19) – пациенты с выявленной артериальной гипертензией, получавшие с целью коррекции артериального давления комбинацию валсартана и карведилола.

Результаты. Выявлены общие факторы риска для кардиоваскулярной патологии и рака молочной железы: дислипидемия – в 54,1% (n=53) случаев, ожирение – в 21,4% (n=21), активное курение – в 6,1% (n=6). Все пациенты с раком молочной железы по шкале NFA-ICOS были отнесены к низкому и умеренному риску развития кардиотоксичности. В группе 1 (РМЖ) установлено снижение фракции выброса левого желудочка на 10% у 30,9%, в группе 2 (РМЖ + КТТ) – у 8,3% (n=2), в группе 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – у 5,3% (n=1) пациентов. При помощи многофакторной логистической регрессии построено уравнение прогноза снижения данного параметра, включающее следующие предикторы: исходный уровень систолического артериального давления, отношение ранней и поздней диастолических скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, фракцию выброса, скорость укорочения циркулярных волокон миокарда. Полученная модель в точке отсечения 0,5 позволяет с чувствительностью 91,7% и специфичностью 92,6% предсказать ухудшение систолической функции левого желудочка. С целью удобства применения данного уравнения разработан калькулятор «ПРАСТ» (прогноз развития антрациклиновой сердечно-сосудистой токсичности).



Заключение. Установлено наличие общих факторов риска развития рака молочной железы, кардиоваскулярной патологии и сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевых методов лечения, что требует начала их коррекции с этапа первичного медицинского контакта с пациентом. С учетом недооценки стандартными шкалами риска сердечно-сосудистой токсичности разработаны уравнение прогноза и калькулятор «ПРАСТ». Предложен эффективный метод медицинской профилактики развития сердечно-сосудистой токсичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, антрациклины, сердечно-сосудистая токсичность, прогноз кардиотоксичности, калькулятор «ПРАСТ», профилактика кардиотоксичности

Kananchuk N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cardio-Oncological Strategy for Breast Cancer: from Risk Factors to Prognosis and Prevention of Cardiovascular Toxicity

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.03.2026

Accepted: 22.06.2026

Contacts: nataly.kon0303@yandex.ru

Abstract

Purpose. To identify common risk factors associated with cardiovascular diseases and cancer, to evaluate changes in cardiovascular parameters during breast cancer treatment in patients with low or moderate risk of cardiotoxicity, to elaborate a model for predicting decreases in ejection fraction of 10% and more, and to propose a primary prevention strategy and evaluate its efficacy.

Materials and methods. The study included 98 women with breast cancer, aged 45.0 (41.0; 49.0) years, who were about to receive anthracycline chemotherapy. Three groups were formed: group 1 (BC) (n=55) included patients receiving a comprehensive treatment for breast cancer; group 2 (BC+CTT) (n=24) included normotensive patients who received valsartan and carvedilol during comprehensive treatment; and group 3 (BC+AG+CTT) (n=19) included patients with diagnosed arterial hypertension receiving a combination of valsartan and carvedilol to correct blood pressure.

Results. Common risk factors for cardiovascular disease and breast cancer were identified: dyslipidemia in 54.1% (n=53) cases, obesity in 21.4% (n=21), and active smoking in 6.1% (n=6). All patients with breast cancer were classified as having a low to moderate risk of cardiotoxicity according to the HFA-ICOS scale. A decrease in left ventricular ejection fraction by 10% was found in 30.9% of patients in group 1 (BC), in 8.3% (n=2) of patients in group 2 (BC+CT), and in 5.3% (n=1) of patients in group 3 (BC+AG+CT). Based on multivariate logistic regression, a predictive model was built for decrease in this parameter. The predictors included in the equation were: baseline systolic blood pressure, early and

late diastolic velocity of the tricuspid valve fibrous ring, ejection fraction, and the velocity of circumferential fiber shortening. The resulting model at a cutoff of 0.5 predicts systolic function deterioration with sensitivity of 91.7% and specificity of 92.6%. To facilitate the use of this equation, the PRACT (prediction of anthracycline cardiovascular toxicity) calculator was designed.

Conclusion. The study identified common risk factors for breast cancer, cardiovascular disease, and cardiovascular toxicity associated with anticancer treatments, which require corrections beginning from the initial medical contacts with patients. Since standard risk scales insufficiently assess the risk of cardiovascular toxicity, a prediction equation and the PRACT calculator were designed. We propose an effective method to prevent cardiovascular toxicity.

Keywords: breast cancer, anthracyclines, cardiovascular toxicity, cardiotoxicity prognosis, PRACT calculator, cardiotoxicity prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущим фактором, определяющим показатели заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших лечение злокачественных новообразований [1]. У данной категории лиц риск развития кардиоваскулярной патологии увеличен в 2–6 раз [2], что связано с использованием кардиотоксических противоопухолевых методов лечения [2–5].

Применение схем полихимиотерапии (ПХТ) с антрациклинами и ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа позволило увеличить пятилетнюю выживаемость при раке молочной железы (РМЖ) до 80%. Однако развитие сердечно-сосудистой токсичности (ССТ), связанной с терапией онкопатологии, остается актуальной медико-социальной проблемой [4].

Механизмы ССТ включают индукцию окислительного стресса, хронического воспаления, развитие митохондриальной дисфункции. Избыточная продукция активных форм кислорода при применении антрациклинов и лучевой терапии (ЛТ) приводит к прямому повреждению кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, а также опосредованному токсическому эффекту через модификацию кардиолипина, провоцирующего выработку цитохрома C, активацию p38 митоген-активируемой протеинкиназы, и апоптозу клеток. В условиях окислительного стресса эндотелий приобретает провоспалительный фенотип, способствуя агрегации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию, изменению миофибробластов, ускоренному развитию атеросклероза и нарушению микроциркуляции [6].

Клиническая манифестация ССТ может варьировать от бессимптомного повышения кардиоспецифических ферментов и снижения продольной деформации левого желудочка до развития нарушений ритма, инфаркта миокарда, тяжелой сердечной недостаточности [2–4, 7]. Это приводит к увеличению риска смерти от БСК у онкологических пациентов по сравнению с общей популяцией [2].

Выявление изменений со стороны сердечно-сосудистой системы до развития клинических проявлений кардиоваскулярной патологии при помощи визуализирующих методов исследования имеет решающее значение для своевременной коррекции динамического наблюдения и лечения онкологических пациентов [5, 8].



Эхокардиография (ЭхоКГ) является неинвазивным методом обследования, позволяющим измерить фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), снижение которой используется в качестве критерия диагностики развития ССТ [5]. Рутинно во время лечения онкологического заболевания применяется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), позволяющей своевременно выявить осложнения противоопухолевой терапии [1].

Особую сложность представляет прогнозирование ССТ. Одобренная Европейским обществом кардиологов и ведущими специалистами Республики Беларусь стандартизированная шкала оценки развития кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии HFA-ICOS (Heart Failure Association (HFA) и International Cardio-Oncology Society (ICOS)) недооценивает частоту развития ССТ у пациентов с низким и умеренным риском, которая достигает 10–19%, по данным ряда исследований [3, 8]. В качестве перспективных инструментов предложены модели АИ-ЭКГ (использование искусственного интеллекта для выявления снижения ФВ ЛЖ по ЭКГ) [3] и CHECK HEART (Comprehensive Heart Imaging to Evaluate Cardiac Damage Linked With Chemotherapy in Breast Cancer Patients), включающая определение диаметра и продольной деформации ЛЖ, частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение которой в покое более 60 уд/мин само по себе является важным маркером неблагоприятного прогноза у онкологических пациентов [4].

Современная концепция кардиоонкологии базируется на понимании двунаправленной связи между сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, имеющими общие факторы риска (ФР) и механизмы развития. Пациенты с наличием кардиоваскулярных ФР подвержены более высокому риску развития рака, и наоборот – не только методы противоопухолевой терапии, но и наличие злокачественного новообразования способствует развитию и прогрессированию БСК [9–11].

Необходимость коррекции классических ФР подтверждается результатами исследования Moli-sani (Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Costanzo S., et al., 2026), в ходе которого установлено снижение риска смерти от всех причин у пациентов онкологического профиля на 38% при условии достижения «идеального» показателя здоровья LS7 (Life's Simple 7), включающего поддержание оптимального уровня гликемии, холестерина (ХС), индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), физической активности, соблюдение средиземноморской диеты, отказ от курения. При этом коррекция одного фактора снижает общую смертность у пациентов, перенесших онкологическое заболевание, на 10% [9].

Таким образом, оценка и коррекция традиционных кардиоваскулярных ФР до начала противоопухолевой терапии является неотъемлемой частью медицинской профилактики не только заболеваемости и смертности от БСК, но и развития ССТ, связанной с терапией рака.

Для минимизации токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему у пациентов высокого риска или при развитии ССТ применяют коррекцию схем ПХТ, назначение кардиотропной терапии (КТТ). Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторы доказали свою эффективность в качестве профилактики субклинического повреждения миокарда [8]. Однако применение данных лекарственных препаратов ограничено проведением исследований на небольших выборках, и их эффективность в качестве монотерапии или комбинации требует дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить наличие общих факторов риска для кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, изучить динамику показателей состояния сердечно-сосудистой системы на фоне лечения рака молочной железы у пациентов низкого и среднего риска, разработать модель прогноза снижения фракции выброса на 10% и более, предложить метод первичной профилактики и оценить его эффективность.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 98 женщин в возрасте 45,0 (41,0; 49,0) года, которые в период с 2013 по 2024 г. находились на стационарном лечении по поводу рака молочной железы (РМЖ).

Критериями включения в исследование являлись:

- верифицированный РМЖ, требующий проведения комплексного лечения с включением антрациклинсодержащих схем ПХТ;
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- отсутствие в анамнезе перенесенной острой коронарной патологии, подтвержденной ишемической болезни сердца, клапанной патологии, кардиомиопатии различного генеза с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности;
- отсутствие в анамнезе сахарного диабета и другой патологии эндокринных желез с нарушением функции на момент включения в исследование;
- отсутствие заболеваний печени и почек с выраженным нарушением функций;
- отсутствие применения до включения в исследование лекарственных препаратов и методов лечения с доказанным кардиотоксическим эффектом;
- отсутствие ПХТ и/или ЛТ по поводу онкологического заболевания в анамнезе.

Все пациенты получили от 2 до 8 курсов ПХТ с антрациклинами. Суммарная доза доксорубина / площадь поверхности тела (ППТ) составила 240,4 (218,6; 293,8) мг/м². ЛТ была проведена у 45,9% (n=45) пациентов.

На момент включения в исследование у 19,4% (n=19) женщин была выявлена артериальная гипертензия (АГ) 1–2-й степени, что послужило причиной формирования отдельной группы пациентов с АГ и назначения им комбинации валсартана в дозе 40 мг и карведилола в дозе 6,25 мг дважды в сутки с целью лечения выявленной кардиоваскулярной патологии. Остальные пациенты (80,6% (n=79)) методом генерации случайных чисел были рандомизированы на две группы: группу, получающую лечение РМЖ, и группу, помимо лечения РМЖ получающую в качестве сопроводительной терапии комбинацию валсартана в дозе 20 мг и карведилола 3,125 мг дважды в сутки. 15 женщин, отказавшихся от применения КТТ, проходили динамическое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы на протяжении всего курса комплексного лечения. Таким образом, в зависимости от наличия АГ и назначения КТТ было сформировано 3 группы исследования:

- группа 1 (РМЖ) (n=55) – пациенты, проходившие лечение РМЖ и не получавшие лекарственные препараты с целью медицинской профилактики ССТ;
- группа 2 (РМЖ + КТТ) (n=24) – нормотензивные пациенты, получавшие комбинацию валсартана и карведилола на протяжении всего курса комплексного лечения РМЖ;
- группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ) (n=19) – пациенты с РМЖ и выявленной АГ, получавшие с целью коррекции АД комбинацию валсартана и карведилола.



С целью стратификации риска развития ССТ проведен анализ клинических данных (уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, ЧСС, расчет ИМТ, измерение объема талии (ОТ), бедер (ОБ), вычисление их соотношения), лабораторных показателей (уровни гликемии, общего ХС, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ), креатинина), инструментальных данных (оценка динамики показателей ремоделирования и систолической функции ЛЖ, вариабельность сердечного ритма (BCRP)). ЭхоКГ проводилась на аппарате Accuvix XG – RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц. Для диагностики ССТ оценивалась динамика показателей систолической функции ЛЖ (объемы конечно-диастолический (КДО) и систолический (КСО), ФВ ЛЖ, индекс сферичности (ИС) в систолу и диастолу).

Для уточнения состояния вегетативной нервной системы на фоне комплексного лечения РМЖ изучалась динамика показателей BCP при анализе пятиминутных записей ЭКГ с использованием программно-технического комплекса «БРИЗ» (Республика Беларусь): SSNN – стандартное отклонение NN-интервалов (мс), RMSSD – квадратный корень из средней суммы стандартных отклонений (мс), TP – общая мощность спектра (мс²), LF – низкочастотные колебания мощностей (мс²), HF – высокочастотные колебания мощностей (мс²), LF/HF – отношение колебаний низкочастотных мощностей к высокочастотным.

Пациенты проходили динамическое наблюдение перед каждым курсом ПХТ, ЛТ. Оценка показателей осуществлялась на следующих этапах исследования:

- 1-й этап – исходные данные (на момент включения в исследование);
- 2-й этап – после окончания комплексного лечения РМЖ (оперативного, ПХТ, ЛТ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica Base 10 for Windows Ru, 2007 (Version 10.0 StatSoft RUSSIA серийный номер BXXR207F383502FA-D) и Microsoft Excel for Windows 8. Большинство признаков отличалось от нормального распределения при использовании критерия Шапиро – Уилка. В связи с этим для расчета применялись непараметрические методы с представлением результатов в виде Me (QL; QU), где Me – медиана, QL – величина 25%, а QU – 75% процентиля. Для сравнения динамики количественных переменных в двух зависимых группах использовали непараметрический критерий – Вилкоксона-тест. С целью выявления и оценки степени корреляции применялся критерий Спирмена. Для определения взаимосвязи между качественными переменными по бинарному признаку строились таблицы сопряженности 2×2. Вычислялись критерии χ^2 и χ^2 -максимального правдоподобия по критериям χ^2 с поправкой Yates и точному критерию Фишера согласно условиям их применения. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных и онкологических заболеваний диктуют необходимость выявления ФР при первичном медицинском контакте с пациентом, наличие которых имеет решающее значение для принятия дальнейших лечебно-профилактических решений. В табл. 1 представлены факторы риска, являющиеся общими для развития сердечно-сосудистой патологии и рака.

Таблица 1
Показатели возраста, антропометрические и клинические данные в группах пациентов с РМЖ
Table 1
Age indicators, anthropometric and clinical data in the groups of patients with BC

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55	Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=24	Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=19	p-уровень
Возраст, лет	44,0 (39,0; 46,0)	43,1 (39,0; 49,0)	51,0 (49,0; 54,0)	p ₁₋₂ =0,987 p ₁₋₃ <0,000 p ₂₋₃ <0,000
ОТ, мм	87,0 (82,0; 91,0)	84,5 (75,0; 92,0)	96,0 (91,0; 104,0)	p ₁₋₂ =0,406 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,002
ОТ/ОБ	0,82 (0,80; 0,86)	0,80 (0,76; 0,85)	0,86 (0,80; 0,91)	p ₁₋₂ =0,137 p ₁₋₃ =0,068 p ₂₋₃ =0,015
ИМТ, кг/м ²	26,0 (22,3; 28,3)	23,7 (20,5; 29,6)	32,7 (26,8; 34,9)	p ₁₋₂ =0,598 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
САД, мм рт. ст.	120,0 (110,0; 120,0)	120,0 (110,0; 125,0)	140,0 (140,0; 160,0)	p ₁₋₂ =0,400 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	90,0 (80,0; 100,0)	p ₁₋₂ =0,970 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
ЧСС, уд/мин	71,0 (67,0; 77,0)	70,0 (66,5; 76,5)	67,0 (64,0; 75,0)	p ₁₋₂ =0,513 p ₁₋₃ =0,192 p ₂₋₃ =0,359

Доля пациентов, включенных в исследование и имеющих ОТ более 80 см, ОТ/ОБ более 0,85, составила 75,5% (n=72) и 32,7% (n=66) соответственно.

В группе 3 (РМЖ + АГ + КТТ) пациенты с РМЖ были старше, имели более высокие показатели ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ (табл. 1).

Данные оценки метаболического статуса у пациентов с РМЖ до инициации противоопухолевого лечения приведены в табл. 2.

У пациентов с РМЖ до начала противоопухолевого лечения в 83,7% (n=82) случаев выявлен уровень ЛПНП, превышающий 3,0 ммоль/л, в 54,1% (n=53) – ТГ выше 1,7 ммоль/л, в 35,7% (n=35) случаев – уровень гликемии выше 5,5 ммоль/л.

Для оценки связи между сердечно-сосудистыми ФР и РМЖ проведен корреляционный анализ, в результате которого установлена прямая корреляция между показателем ОТ/ОБ и возрастом (r=0,28, p<0,05), САД (r=0,37, p<0,05), ДАД (r=0,40, p<0,05), уровнем ТГ (r=0,24, p<0,05), глюкозы (r=0,40, p<0,05) и стадией РМЖ (r=0,23, p<0,05), что подтверждает общность ФР хронических неинфекционных заболеваний.

Проведен анализ частоты распределения в группах исследования основных показателей, определяющих вероятность развития ССТ (табл. 3), с последующей стратификацией риска кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии (табл. 4).

У пациентов с РМЖ, включенных в исследование, дислипидемия была выявлена в 54,1% (n=53) случаев, ожирение – в 21,4% (n=21), активное курение – в 6% случаев. В группе 3 (РМЖ + АГ + КТТ) по сравнению с нормотензивными пациентами чаще

Таблица 2
Показатели глюкозы, креатинина, ЦРБ, липидограммы в группах до начала лечения РМЖ
Table 2
Glucose, creatinine, CRP, and lipid profile levels in the groups before the start of breast cancer treatment

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55	Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=24	Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=19	p-уровень
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,2; 5,9)	5,3 (5,1; 5,5)	5,6 (5,2; 6,1)	$p_{1-2}=0,093$ $p_{1-3}=0,657$ $p_{2-3}=0,091$
Креатинин, мкмоль/л	75,0 (71,0; 78,5)	74,0 (70,5; 77,0)	82,0 (71,0; 87,0)	$p_{1-2}=0,297$ $p_{1-3}=0,102$ $p_{2-3}=0,035$
ЦРБ, мг/л	0,1 (0,03; 0,4)	0,1 (0,02; 0,7)	0,3 (0,1; 0,8)	$p_{1-2}=0,853$ $p_{1-3}=0,263$ $p_{2-3}=0,283$
ХС, ммоль/л	5,6 (4,9; 6,2)	5,6 (5,0; 6,2)	5,8 (5,7; 6,5)	$p_{1-2}=0,795$ $p_{1-3}=0,180$ $p_{2-3}=0,180$
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9; 3,9)	3,5 (3,0; 4,2)	3,9 (3,6; 4,1)	$p_{1-2}=0,690$ $p_{1-3}=0,061$ $p_{2-3}=0,324$
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,9)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)	$p_{1-2}=0,069$ $p_{1-3}=0,106$ $p_{2-3}=0,966$
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,8; 1,5)	1,3 (0,83; 1,6)	1,7 (1,3; 2,3)	$p_{1-2}=0,447$ $p_{1-3}=0,022$ $p_{2-3}=0,092$

выявлялась дислипидемия и ожирение. На основании полученных данных осуществлена стратификации риска ССТ (табл. 4).

Установлено, что среди пациентов с РМЖ и АГ по сравнению с нормотензивными пациентами чаще встречались лица с умеренным риском ССТ (наличие 2 и более факторов по шкале HFA-ICOS).

Наличие субклинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с низким и умеренным риском ССТ, выявленное в ряде клинических

Таблица 3
Факторы риска ССТ в группах исследования, % (n)
Table 3
Risk factors for cardiovascular toxicity in the study groups, % (n)

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55	Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=24	Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=19	p-уровень
Дислипидемия, % (n)	63,4 (26)	76,5 (13)	100 (14)	$p_{1-2}=0,511$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,169$
Факт активного курения, % (n)	5,5 (3)	8,3 (2)	5,2 (1)	$p_{1-2}=0,985$ $p_{1-3}=0,578$ $p_{2-3}=0,834$
Ожирение, % (n)	9,1 (5)	16,7 (4)	63 (12)	$p_{1-2}=0,555$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,005$

Таблица 4
Распределение пациентов с раком молочной железы по количеству ФР и градации риска ССТ, % (n)
Table 4
Distribution of patients with breast cancer by the number of risk factors and gradation of cardiovascular toxicity risk, % (n)

Факторы риска	Группа 1 (РМЖ), n=55	Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=24	Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=19	p-уровень
0	49,1 (27)	45,8 (11)	0 (0)	p ₁₋₂ =0,983 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,002
1	43,6 (24)	37,5 (9)	21,1 (4)	p ₁₋₂ =0,794 p ₁₋₃ =0,140 p ₂₋₃ =0,406
2	5,5 (3)	16,7 (4)	26,3 (5)	p ₁₋₂ =0,237 p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₃ =0,693
3	1,8 (1)	0 (0)	52,6 (10)	p ₁₋₂ =0,668 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
Низкий (ФР 0–1)	92,7 (51)	83,3 (20)	21,1 (4)	p ₁₋₂ =0,386 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
Умеренный (ФР 2–4)	7,3 (4)	16,7 (4)	78,9 (15)	p ₁₋₂ =0,386 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000

исследований [3, 4, 8], требует дальнейшего поиска дополнительных критериев ранней сердечно-сосудистой токсичности. С целью валидации шкалы HFA-ICOS для использования в Республике Беларусь при определении риска ССТ у женщин, страдающих РМЖ, изучена динамика эхокардиографических показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (рис. 1).

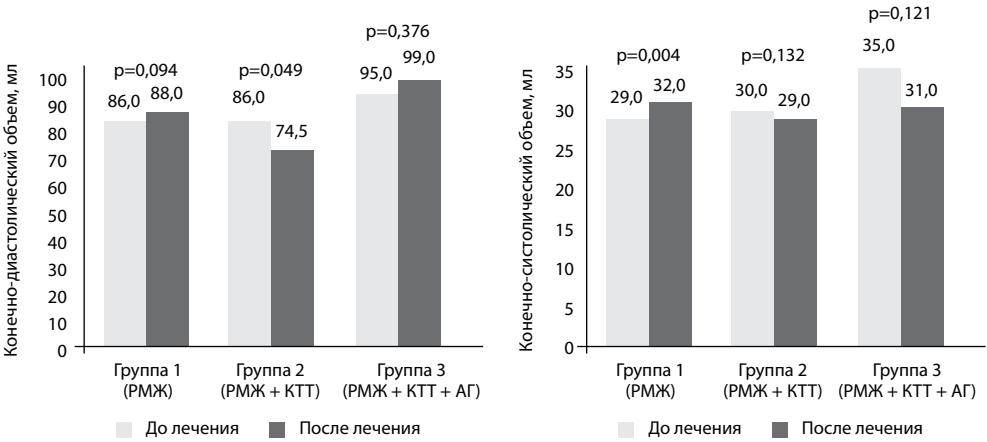


Рис. 1. Динамика конечного-диастолического и конечного-систолического объемов ЛЖ в группах исследования на фоне противоопухолевой терапии
Fig. 1. Changes in the end-diastolic and end-systolic volumes of the LV in study groups during antitumor therapy

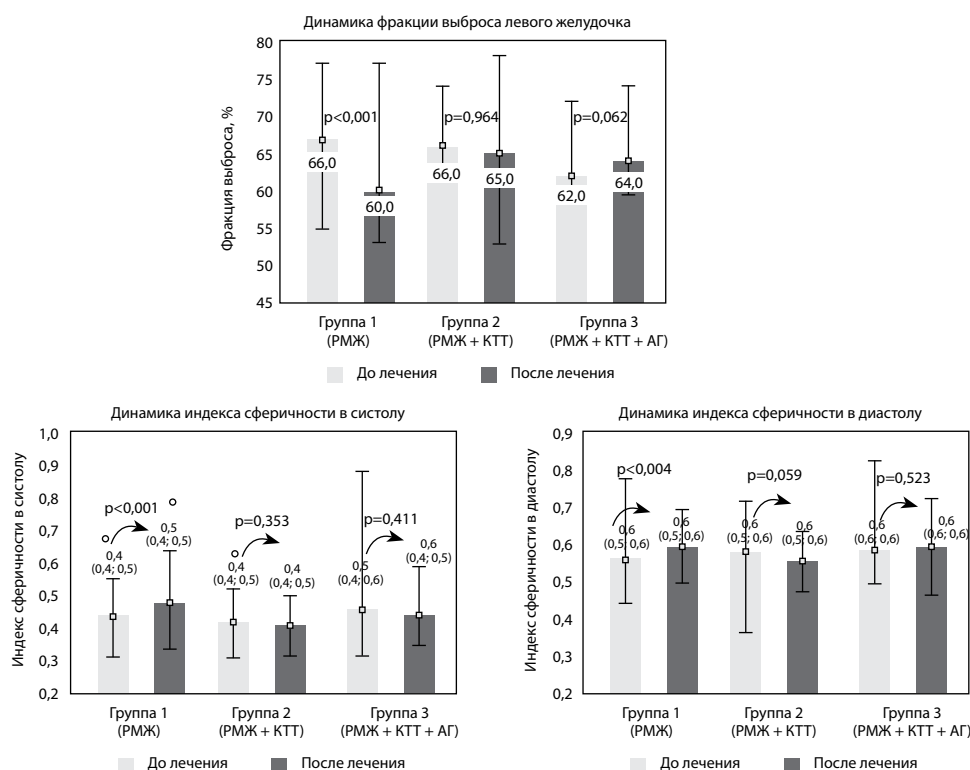


Рис. 2. Динамика фракции выброса левого желудочка и индекса сферичности в систолу и диастолу
Fig. 2. Changes in the left ventricular ejection fraction and sphericity index in systole and diastole

После завершения противоопухолевой терапии в группе 1 (PMJ) выявлено увеличение КСО, что указывает на развитие объемной перегрузки миокарда ЛЖ. В группе 2 (PMJ + KTT) во время второго визита установлено снижение КДО в диастолу. В группе 3 (PMJ + AG + KTT) отрицательная динамика данных показателей отсутствовала, что указывает на кардиопротективный эффект используемой комбинации валсартана и карведилола.

Для оценки процессов ремоделирования ЛЖ после завершения комплексного лечения PMJ оценивались ФВ ЛЖ, ИС в систолу и диастолу (рис. 2).

Снижение ФВ ЛЖ на 10% и более в группе 1 (PMJ) установлено у 30,9% (n=17) пациентов, в группе 2 (PMJ + KTT) – 8,3% (n=2), в группе 3 (PMJ + AG + KTT) – 5,3% (n=1) случаев. Также выявлено увеличение ИС в систолу и диастолу у пациентов с PMJ, не получавших кардиотропную терапию, что указывает на развитие бессимптомного ремоделирования ЛЖ на фоне комплексного лечения PMJ.

Для оценки состояния вегетативной нервной системы на фоне комплексного лечения PMJ проведено исследование ВСР. Динамика показателей вегетативного статуса после завершения лечения PMJ отражена в табл. 5.

На сегодняшний день снижение ФВ ЛЖ считается «золотым стандартом» критериев оценки ССТ [3, 8]. Учитывая выявление снижения данного показателя у каждого третьего пациента в группе 1 (PMJ), несмотря на установленный низкий и

Таблица 5
Показатели ВСП в группах исследования
Table 5
HRV indicators in the study groups

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n=55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), n=24		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n=19		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
SDNN, мс	57,7 (44,9; 72,9)	54,1 (44,0; 63,3)	56,5 (46,6; 63,6)	55,0 (44,4; 62,8)	51,4 (44,1; 63,2)	49,6 (39,3; 68,7)	p ₁ =0,035 p ₂ =0,886 p ₃ =0,687
RMSSD, мс	29,5 (17,5; 43,3)	20,0 (15,2; 28,0)	23,3 (17,5; 36,6)	20,6 (17,7; 37,5)	22,2 (13,2; 29,2)	19,6 (10,8; 27,2)	p ₁ =0,017 p ₂ =0,797 p ₃ =0,809
TP, мс ²	1319,3 (996,4; 2061,7)	1126,4 (824,3; 1649,8)	1136,8 (976,4; 1487,7)	1103,8 (892,1; 1627,7)	839,6 (700,1; 1263,0)	923,0 (651,6; 1140,0)	p ₁ =0,026 p ₂ =0,648 p ₃ =0,601
LF, мс ²	486,0 (402,8; 788,9)	467,8 (353,8; 709,2)	440,9 (387,6; 539,5)	460,7 (341,0; 655,8)	340,0 (231,1; 483,7)	339,1 (229,2; 476,5)	p ₁ =0,226 p ₂ =0,361 p ₃ =0,650
HF, мс ²	641,6 (403,0; 921,4)	444,2 (318,9; 655,5)	496,3 (377,5; 663,2)	449,9 (372,8; 794,2)	311,8 (272,4; 530,7)	354,7 (223,8; 539,9)	p ₁ =0,019 p ₂ =0,886 p ₃ =0,717
LF/HF ratio	0,8 (0,7; 1,1)	1,1 (0,8; 1,2)	0,8 (0,7; 1,1)	1,0 (0,6; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,8; 1,3)	p ₁ =0,012 p ₂ =0,270 p ₃ =0,756

Примечания: SSNN – стандартное отклонение NN-интервалов, RMSSD – квадратный корень из средней суммы стандартных отклонений, TP – общая мощность спектра, LF – низкочастотные колебания мощностей, HF – высокочастотные колебания мощностей, LF/HF – отношение колебаний низкочастотных мощностей к высокочастотным.

умеренный риск развития ССТ по шкале HFA-ICOS, в представленном исследовании была поставлена задача выявить дополнительные предикторы снижения ФВ ЛЖ и разработать прогностическую модель. При помощи корреляционного и однофакторного логистического анализа был проведен отбор наиболее информативных признаков с последующим применением многофакторной логистической регрессии для построения уравнения прогноза.

Отобрано 4 переменные: при помощи корреляционного анализа – ФВ и скорость укорочения циркулярных волокон ЛЖ (Vcf), при помощи однофакторной логистической регрессии – САД и отношение ранней и поздней диастолических скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (Em/Амтк). Построено уравнение прогноза снижения ФВ ЛЖ на 10% и более после завершения противоопухолевой терапии (Y):

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4)}{1 + \exp(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4)},$$

где Y – вероятность снижения ФВ на 10% и более;
b₀=-16,3025; b₁=-0,1251494; b₂=-6,288073; b₃=0,4198602; b₄=5,245469;
X₁ – САД, мм рт. ст.; X₂ – Em/Амтк, см/с; X₃ – ФВ, %; X₄ – Vcf, см/с⁻¹.

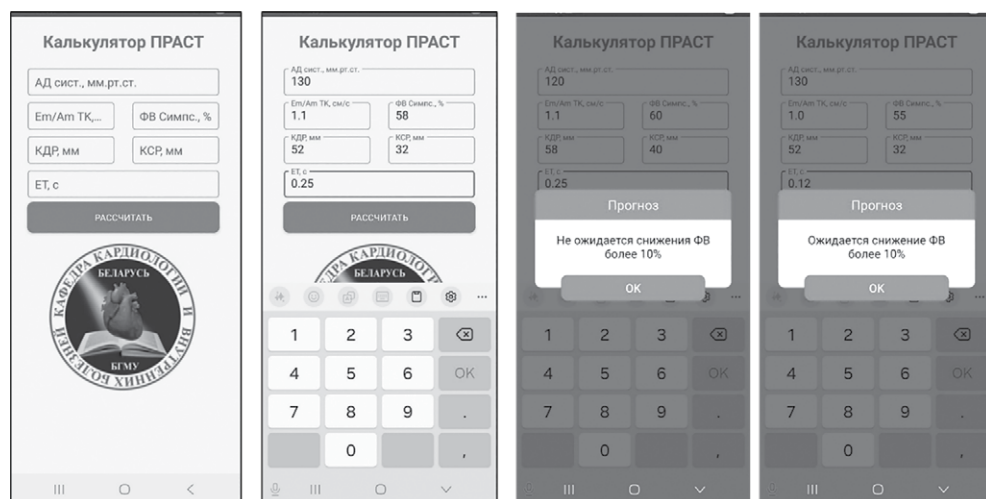


Рис. 3. Интерфейс мобильного калькулятора «ПРАСТ»
Fig. 3. Interface of the PRAST mobile calculator

Данное уравнение прогноза позволяет с чувствительностью 91,7% и специфичностью 92,9% предсказать у пациентов снижение ФВ ЛЖ на 10% и более после завершения противоопухолевой терапии рака молочной железы.

Для удобства пользователей при расчете интегрального показателя γ разработан калькулятор «ПРАСТ» (прогноз развития антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности), работающий при использовании операционной системы Android, версия 5.0 и выше. Интерфейс мобильного калькулятора представлен на рис. 3.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные схемы полихимиотерапии злокачественных новообразований с включением антрациклинов и трастузумаба улучшают выживаемость онкологических пациентов, однако данный вид лечения сопряжен с риском развития сердечно-сосудистой токсичности.

В проведенном исследовании было установлено наличие общих факторов риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: до начала лечения рака молочной железы у пациентов была выявлена высокая распространенность ожирения и дислипидемии, на фоне которых проявления кардиотоксичности противоопухолевой терапии были более выраженными.

Установлено снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более у трети пациентов низкого и умеренного риска сердечно-сосудистой токсичности, рассчитанного по шкале HFA-ICOS, что указывает на несовершенство существующего стратификационного подхода. Разработанная в представленном исследовании прогностическая модель и калькулятор «ПРАСТ» позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью с использованием доступных клинических и эхокардиографических параметров предсказать снижение сократительной способности левого

желудочка после завершения противоопухолевого лечения и являются доступным инструментом проведения первичной медицинской профилактики.

Выявлено, что снижение показателей систолической функции после завершения противоопухолевого лечения у женщин с раком молочной железы сопровождалось развитием сферификации левого желудочка и изменением активности вегетативной нервной системы со сдвигом баланса в сторону симпатикотонии, что обосновывает возможность использования комбинации валсартана и карведилола с целью воздействия на разные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой токсичности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guimeya M., Dzudie A., Ngouadjeu E. et al. Early electrocardiographic changes associated with anticancer chemotherapy in a Sub-Saharan African population: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2026. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-026-16067-2>
2. Brooks A.M., Lane A.D., Kirkham A.A. et al. Resistance Exercise: A Potential Intervention for Managing Cardiovascular Health in Individuals with a History of Cancer. *Sports Med Open*. 2026;12(45). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40798-026-00994-2>
3. Gomes C., Geels J., Debray T.P.A. et al. Risk prediction models for cancer therapy related cardiac dysfunction in patients with cancer and cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2025;23(390):e084062. doi: 10.1136/bmj-2025-084062. PMID: 40987514; PMCID: PMC12492976.
4. Terui Y., Nochioka K., Ota H. et al. Risk Prediction Models of Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer: Multicenter Prospective CHECK HEART-BC Study. *JACC*. 2026;6(2):229–241. doi: 10.1016/j.jacasi.2025.08.018
5. Tanaka H., Fukuda Y., Yamada H. et al. Practical guidance for echocardiography for cancer therapy-related cardiac dysfunction: 2026 focused update. *J. Echocardiogr*. 2026. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12574-026-00731-4>
6. Jayadisastra Z.Z.Z., Sani M.I.A., Dinarti L.K. et al. Early cardiotoxicity of radiotherapy in breast cancer patients after chemotherapy: the early warning sign. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2026;38(13). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43046-026-00341-2>
7. Jobir E.E., Merahi M.K., Mekuria K.N. et al. NSTEMI and supraventricular tachycardia post-chemotherapy: a rare cardiotoxic complication. *Int. J. Emerg. Med*. 2026. doi: 10.1186/s12245-026-01238-6
8. Meattini I., Becherini C., Martella F. et al. Cardioprotection in patients with anthracycline-treated breast cancer: final analysis from the 2 × 2 randomized, placebo-controlled, double-blind SAFE trial. *ESMO Open*. 2025;10(6):105116. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105116
9. Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Costanzo S. et al. Life's Simple 7 score and cardiovascular health in cancer survivors: the Moli-sani study. *Eur. Heart. J.* 2026;47(9):1084–1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf838
10. Wilcox N.S., Amit U., Reibel J.B. et al. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(9):617–631. doi: 10.1038/s41569-024-01017-x
11. Kananchuk N., Grigorenko E., Mitkovskaya N. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Breast Cancer before Initiating Antitumor Therapy. *Cardiology in Belarus*. 2025;17(4):526–537. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.4.004>



Юсупова Ш.К.¹, Урманова Ю.М.² ✉, Рихсиева Н.Т.², Василькова О.Н.³,
Турсункулов О.А.⁴, Урманова Ф.М.⁵, Хайдарова Р.Т.⁶

¹ Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

² Университет «Альфраганус», Ташкент, Узбекистан

³ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁴ Центрально-Азиатский университет, Ташкент, Узбекистан

⁵ Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

⁶ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан

Изучение роли вариаций гена FABP2 в патогенезе хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Юсупова Ш.К. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста; Урманова Ю.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, обработка, написание текста; Турсункулов О.А. – сбор материала, написание текста; Рихсиева Н.Т., Василькова О.Н., Хайдарова Р.Т. – редактирование, обработка, написание текста; Урманова Ф.М. – коррекция материала.

Подана: 11.02.2026

Принята: 09.06.2026

Контакты: yulduz.urmanova@mail.ru

Резюме

Цель. Определить ценность изучения полиморфизма гена FABP2 для прогнозирования кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

Материалы и методы. Было проведено генетическое исследование 103 пациентов с диагнозами СД 2-го типа и ХСН, госпитализированных в эндокринологическое и кардиологическое отделения клиник Андижанского государственного медицинского института. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с СД 2-го типа + ХСН (42 пациента); 2-я группа – пациенты с СД 2-го типа (35 пациентов); 3-я группа – пациенты с ХСН (26 пациентов). Контрольную группу составил 101 практически здоровый человек, сопоставимый по возрасту с основной группой. Диагнозы заболеваний были установлены в соответствии с последними клиническими рекомендациями по СД 2-го типа и ХСН.

Результаты. Сравнительный анализ показателей распределения аллелей Ala и Thr гена FABP2 rs1799883 между основной и контрольной группами показал отсутствие существенных различий: 73,8% и 26,2% против 84,6% и 15,4% соответственно. По частотам аллелей полиморфизма rs1799883 гена FABP2 выявлены статистически значимые различия между группами: при наличии дикой аллели Ala rs1799883 гена FABP2 проявился протективный эффект в отношении развития как СД 2-го типа, так и ХСН. Однако доля неблагоприятной аллели Thr в основной группе значительно превосходила долю в контрольной группе. Коэффициент отношения шансов показал, что вероятность обнаружения функциональной неблагоприятной аллели Thr у респондентов с СД 2-го типа составляет OR=2,0 по сравнению с контролем ($\chi^2=7,3$; $p=0,001$; OR=2,0; 95% CI: 1,20–3,19). Частота неблагоприятного генотипа G174G среди

пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ХСН оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (21,4% против 6,9% соответственно; $\chi^2=6,3$; $p=0,01$). Согласно коэффициенту соотношения шансов, при носительстве генотипа G174G риск развития ХСН у пациентов с СД 2-го типа значимо увеличивается – более чем в 3,7 раза ($OR=3,7$; 95% CI: 1,33–10,11).

Заключение. Выявлена значимая взаимосвязь между носительством неблагоприятного аллельного варианта 54Thr гена FABP2, ассоциированная с усилением метаболизма жиров в организме и риском развития СД 2-го типа, но без ХСН. Риск развития СД 2-го типа при носительстве данного аллельного варианта достоверно увеличивается более чем в 1,9 раза ($OR=1,9$; $\chi^2=3,8$; $p=0,05$). Напротив, дикий генотипический вариант Ala54 гена FABP2 ассоциируется с пониженным риском формирования СД 2-го типа. Носительство функционально неблагоприятных генотипических вариантов генов IL1 (T31C) и IL6 (C174G) ассоциировано с риском развития и прогрессирования коморбидных состояний СД 2-го типа и ХСН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена FABP2, патогенез, вариации, полиморфизм

Yusupova Sh.¹, Urmanova Yu.² ✉, Rikhsiyeva N.², Vasilkova O.³, Tursunkulov O.⁴,
Urmanova F.⁵, Khaydarova R.⁶

¹Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

²Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan

³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁴Central Asian University, Tashkent, Uzbekistan

⁵Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

⁶Center for Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Investigating the Role of FABP2 Gene Variants in the Pathogenesis of Chronic Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yusupova Sh. – study concept and design, editing, data collection, data processing, manuscript drafting; Urmanova Yu. – study concept and design, editing, data processing, manuscript drafting; Tursunkulov O. – data collection, manuscript drafting; Rikhsiyeva N., Vasilkova O., Khaydarova R. – editing, data processing, manuscript drafting; Urmanova F. – editing.

Submitted: 11.02.2026

Accepted: 09.06.2026

Contacts: yulduz.urmanova@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the prognostic value of the FABP2 gene polymorphism for predicting cardiovascular complications in patients with T2DM.

Materials and methods. A genetic study was conducted in 103 patients treated at the Endocrinology and Cardiology Departments of the Clinic of the Andijan State Medical

Institute. The main cohort included patients with T2DM with and without chronic heart failure (CHF). Patients were divided into three groups: (1) T2DM + CHF (n=42); (2) T2DM without CHF (n=35); and (3) CHF without T2DM (n=26). The control group comprised 101 apparently healthy, age-matched individuals. Diagnoses were established in accordance with the most recent clinical guidelines.

Results. A comparative analysis of the Ala and Thr allele distribution of the FABP2 rs1799883 polymorphism in the study and control groups showed no significant differences (73.8% and 26.2% vs 84.6% and 15.4%, respectively). However, the analysis of allele frequencies revealed statistically significant intergroup differences: the wild-type Ala allele of FABP2 rs1799883 appeared to be protective against both T2DM and CHF. In contrast, the frequency of the unfavorable Thr allele was significantly higher in the main group than in controls. The odds of carrying the unfavorable Thr allele in participants with T2DM were higher than in controls (OR=2.0; $\chi^2=7.3$; $p=0.001$; 95% CI: 1.20–3.19).

Conclusion. A significant association was found between carriage of the unfavorable FABP2 Ala54Thr (54Thr) allelic variant associated with increased fat metabolism and the risk of T2DM without CHF. The presence of this allelic variant was associated with an approximately 1.9-fold increase in T2DM odds (OR=1.9; $\chi^2=3.8$; $p=0.05$). Conversely, the wild-type Ala54 variant of the FABP2 gene was associated with a reduced risk of T2DM.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, chronic heart failure, polymorphism of the FABP2 gene, pathogenesis, variations, polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и абдоминальное ожирение представляют собой взаимосвязанные кардиометаболические факторы риска. Их этиопатогенез может быть обусловлен комплексом фетальных, экологических и генетических факторов. Генетическая предрасположенность к данным состояниям наследуется по сложному полигенному типу, где взаимодействие множества генов и факторов внешней среды определяет конечный фенотип [1].

В контексте изучения генетических основ кардиометаболических нарушений особое внимание уделяется семейству генов белков, связывающих жирные кислоты (FABP), ввиду их ключевой роли в процессах поглощения, внутриклеточного метаболизма и транспорта длинноцепочечных жирных кислот [1]. Ряд исследований продемонстрировали ассоциацию полиморфизмов генов семейства FABP с различными метаболическими фенотипами. В частности, два миссенс-полиморфизма: с.163 A>G (p.Ala54Thr) в гене кишечного FABP (FABP2) [2, 3] и с.280 A>G (p.Thr94Ala) [4, 5] в гене печеночного FABP (FABP1) [6, 7], а также полиморфизм в промоторной области гена жирового FABP (FABP4) [8] были ассоциированы с развитием метаболических нарушений, включая СД 2-го типа. Кроме того, полиморфизмы гена мышечного FABP (FABP3) показали связь с СД 2-го типа в азиатских популяциях [9]. Вариации в генах семейства FABP также ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца [10].

Научные данные демонстрируют, что СД 2-го типа является комплексным заболеванием, обусловленным множеством причин, и генетика играет значительную роль в его возникновении. В связи с этим обнаружение и характеристика генетических

факторов, предрасполагающих к СД 2-го типа, занимают центральное место в исследованиях. Осознание функционального значения генов (или их аллелей), способствующих развитию СД 2-го типа, окажет огромное воздействие на все аспекты изучения этого недуга: от понимания молекулярных механизмов его прогрессирования и сопутствующих осложнений до разработки инновационных подходов к терапии и превентивным мерам [11].

Таким образом, СД 2-го типа является полигенным расстройством, где сама предрасположенность обусловлена комплексным влиянием множества генов, локализованных на различных хромосомах. Понимание генетических причин болезни осложняется тем, что эти гены не работают сами по себе, а взаимодействуют друг с другом (эпистаз) и с условиями, в которых живет человек. Именно это сложное взаимодействие в итоге и вызывает проявление болезни. Следовательно, чтобы эффективно бороться с СД 2-го типа, необходимо сосредоточиться на выявлении и подробном изучении генетических факторов, которые значимо влияют на его развитие в различных этнических группах. Это позволит нам не только лучше понять механизмы болезни, но и значительно улучшить прогнозирование ее течения, а также разработать по-настоящему индивидуальные подходы к лечению и профилактике. Генетические аспекты СД 2-го типа являются предметом обширных научных изысканий. Актуальные исследования подчеркивают ключевую роль однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в ряде генов, выступающих в качестве предикторов предрасположенности к СД 2-го типа. Среди них были выявлены такие гены, как PPAR- γ [12–14], ACE I/D [15], АПФ [16–18], MTHFR [19–23], FABP2 [24–28] и FTO [29, 30]. Все вышеуказанное подчеркивает актуальность настоящего исследования и послужило его причиной.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ценность изучения полиморфизма гена FABP2 для прогнозирования кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения данной цели было проведено генетическое исследование 103 пациентов с СД 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), госпитализированных в эндокринологическое и кардиологическое отделения клиник Андиганского государственного медицинского института в период 2023–2024 гг.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были распределены на следующие 3 группы:

- 1-я группа – пациенты с СД 2-го типа + ХСН (42 пациента);
- 2-я группа – пациенты с СД 2-го типа (35 пациентов);
- 3-я группа – пациенты с ХСН (26 пациентов).

Контрольную группу составил 101 практически здоровый человек, сопоставимый по возрасту с основной группой. Диагнозы заболеваний были установлены в соответствии с последними клиническими рекомендациями по СД 2-го типа и ХСН.

Выделение ДНК из периферической крови проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия) согласно инструкции производителя. Тестирование полиморфизма FABP2 rs1799883 осуществляли методом аллельспецифичной ПЦР в формате Real-Time

на приборе Rotor-Gene Q (Quagen, Германия) с использованием коммерческого тест-набора ООО «Синтол» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2. Генетические ассоциации с СД 2-го типа, ожирением (ИМТ) и абдоминальным ожирением (ОТ) оценивались с помощью логистической регрессии. Модели были скорректированы по возрасту и полу для ожирения, а также по ИМТ для абдоминального ожирения и СД 2-го типа.

Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга (РХВ). Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Положительной ассоциацией (предрасположенностью) аллели или генотипа с заболеванием считали $OR > 1$, отрицательной – $OR < 1$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы частоты встречаемости различных вариантов (аллелей) гена FABP2 в позиции полиморфизма rs1799883. Анализ показателей распределения аллелей Ala и Thr гена FABP2 rs1799883 в основной и контрольной группах показал наличие определенных различий: 73,8% и 26,2% против 84,6% и 15,4% соответственно (табл. 1).

При анализе данных табл. 1 установлено, что наличие дикого типа аллели, обозначаемого как Ala rs1799883 гена FABP2, оказывало защитное воздействие, снижая риск развития как СД 2-го типа, так и ХСН. Однако в группе пациентов с СД 2-го типа + ХСН (основная группа) доля неблагоприятной аллели, известной как Thr, была существенно больше, чем в группе здоровых лиц (контрольная группа). Оценка соотношения шансов (OR) продемонстрировала, что у пациентов с СД 2-го типа и ХСН вероятность обнаружения функционально неблагоприятной аллели Thr была в 2 раза выше ($OR = 2,0$) по отношению к группе контроля. Статистическая значимость этого результата подтверждается показателями $\chi^2 = 7,3$ и $p = 0,001$, а доверительный интервал составляет 95% CI: 1,20–3,19. Такое значение OR позволяет рассматривать носительство данного аллельного варианта как фактор высокого риска развития патологий основной группы.

Таблица 1
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (rs1799883) Ala54Thr гена FABP2 в основной и контрольной группах
Table 1
Distribution frequency of alleles and genotypes of the Ala54Thr polymorphism (rs1799883) of the FABP2 gene in the study and control groups

Аллели и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI
	Основная группа СД 2-го типа + XCH, n=42		Контрольная группа, n=101					
	n	%	n	%				
Ala	84	73,8	171	84,6	7,3	0,001	0,5	0,31–0,83
Thr	54	26,2	31	15,4	7,3	0,001	2,0	1,20–3,19
Ala/Ala	59	57,3	74	73,3	5,7	0,02	0,5	0,27–0,88
Ala/Thr	34	33,0	23	22,8	2,6	0,10	1,7	0,90–3,10
Thr/Thr	10	9,7	4	3,9	2,6	0,11	2,6	0,82–8,30

При сравнении результатов основной и контрольной групп по частоте распределения генотипов полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 rs799883 также были выявлены статистически значимые различия (см. табл. 1). В основной группе частота встречаемости благоприятного генотипа Ala/Ala (57,3% против 73,3%; $\chi^2=5,7$; $p=0,02$; OR=0,5; 95% CI: 0,27–0,88) была значимо ниже, чем в группе контроля, что говорит о снижении защитного эффекта данного генотипа в отношении формирования как СД 2-го типа, так и ХСН у пациентов данной группы, тогда как риск формирования СД 2-го типа и ХСН в 1,7 раза был выше у носителей неблагоприятного генотипа Ala/Thr гена FABP2 rs799883 (33,0% против 22,8%; $\chi^2=2,6$; $p=0,1$; OR=1,7; 95% CI: 0,90–3,10) по сравнению с контролем. Анализ полученных результатов установил тенденцию к повышению риска развития СД 2-го типа и ХСН в 2,6 раза при выявлении мутантного генотипа Thr/Thr гена FABP2 (9,7% против 3,9%; $\chi^2=2,6$; $p=0,1$; OR=2,6; 95% CI: 0,82–8,30).

При анализе распределения аллелей исследованного маркера гена FABP2 выявлены достоверные различия между группой СД 2-го типа + ХСН и контрольной группой. Так, носительство благоприятной аллели Ala и связанного с ней дикого генотипа Ala/Ala оказывало протективное влияние на риск развития СД 2-го типа и ХСН (70,2% против 84,6%; $\chi^2=7,8$; $p=0,001$; OR=0,4; 95% CI: 0,24–0,78, и 52,4% против 73,3%; $\chi^2=7,8$; $p=0,002$; OR=0,4; 95% CI: 0,19–0,84 соответственно) (табл. 2). В свою очередь, носительство неблагоприятной аллели Thr гена FABP2 повышало риск развития как СД 2-го типа, так и ХСН в 2,3 раза (29,8% против 15,4%; $\chi^2=7,8$; $p=0,001$; OR=2,3; 95% CI: 1,29–4,24).

В табл. 2 представлена частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 rs799883 в основной группе и в группе контроля.

Проведенный анализ показал, что при обнаружении неблагоприятного генотипа Ala/Thr гена FABP2 имела тенденция к повышению риска развития СД 2-го типа и ХСН в 1,9 раза (35,7% против 22,8%; $\chi^2=2,5$; $p=0,01$; OR=1,9; 95% CI: 0,86–4,10 соответственно). Носительство генотипа Thr/Thr было связано с увеличением шансов наличия СД 2-го типа + ХСН (11,9% против 3,9%; OR=3,3; 95% CI: 0,89–12,09), однако различия не достигли статистической значимости ($p\approx 0,07$ –0,10).

Таблица 2
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (rs1799883) Ala54Thr гена FABP2 в основной и контрольной группе
Table 2
Distribution frequency of alleles and genotypes of the Ala54Thr polymorphism (rs1799883) of the FABP2 gene in the study and control groups

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI
	Основная группа СД 2-го типа + ХСН, n=42		Контрольная группа, n=101					
	n	%	n	%				
Ala	59	70,2	171	84,6	7,8	0,001	0,4	0,24–0,78
Thr	25	29,8	31	15,4	7,8	0,001	2,3	1,29–4,24
Ala/Ala	22	52,4	74	73,3	5,9	0,02	0,4	0,19–0,84
Ala/Thr	15	35,7	23	22,8	2,5	0,11	1,9	0,86–4,10
Thr/Thr	5	11,9	4	3,9	3,2	0,08	3,3	0,89–12,09

Таблица 3
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (rs1799883) Ala54Thr гена FABP2 в группе пациентов с СД 2-го типа без ХСН и группе контроля
Table 3
Distribution frequency of alleles and genotypes of the Ala54Thr polymorphism (rs1799883) of the FABP2 gene in the group of patients with DT2 without HF and in the control group

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI
	СД без ХСН, n= 35		Контрольная группа, n=101					
	n	%	n	%				
Ala	52	74,3	171	84,6	3,8	0,05	0,5	0,27–1,00
Thr	18	25,7	31	15,4	3,8	0,05	1,9	0,99–3,66
Ala/Ala	20	57,1	74	73,3	3,2	0,08	0,5	0,22–1,08
Ala/Thr	12	34,3	23	22,8	1,8	0,18	1,8	0,77–4,07
Thr/Thr	3	8,6	4	3,9	1,1	0,29	2,3	0,50–10,32

При исследовании частоты аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 у всех пациентов с СД 2-го типа распределение оказалось следующим: Ala – 74,3% против 84,6%; Thr – 25,7% против 15,4%; Ala/Ala – 57,1% против 73,3%; Ala/Thr – 34,3% против 22,8% и Thr/Thr – 8,6% против 3,9% (табл. 3).

Наличие благоприятной аллели Ala оказывало защитное воздействие, а при выявлении мутантной аллели Thr риск развития СД 2-го типа увеличивался в 1,9 раза по отношению к контролю.

Расчет частоты распределения неблагоприятных генотипов Ala/Thr и Thr/Thr у пациентов с СД 2-го типа и контрольной группы показал тенденцию к повышению риска формирования СД 2-го типа в 1,8 и 2,3 раза в группе пациентов с СД 2-го типа соответственно (см. табл. 3).

Таким образом, данные настоящего исследования расширяют имеющиеся сведения об ассоциации генов FABP с риском развития СД 2-го типа и ХСН.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению роли вариаций гена FABP2 в патогенезе ХСН у пациентов с СД 2-го типа посвящено немалое число исследований. Однако, несмотря на установленные ассоциации, потенциальное взаимодействие генов семейства FABP с пищевым потреблением жиров остается недостаточно изученным, за исключением немногочисленных работ [5].

Генетический вклад полиморфизма FABP2 у пациентов с СД 2-го типа был изучен в 1999 году в индийской популяции на Гваделупе [31]. С помощью условного логистического регрессионного анализа была выявлена значимая связь ($p=0,02$) между полиморфизмом Ala54Thr FABP2 и СД 2-го типа. Многовариантный анализ выявил полиморфизм FABP2 ($p=0,10$), уровень триглицеридов выше 2 г/л ($p<10^{-3}$) и высокое кровяное давление ($p=10^{-2}$) как переменные, связанные с СД 2-го типа в данной популяции. Эти результаты позволяют предположить, что FABP2 не является основным геном, ответственным за развитие СД 2-го типа в этой популяции мигрантов из Индии, проживающих на Гваделупе, однако, по-видимому, связан с синдромом метаболической инсулинорезистентности [31].

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие аллели Ala (rs1799883) гена FABP2 ассоциируется с меньшей вероятностью развития как СД 2-го типа, так и ХСН. В то же время выявление неблагоприятной аллели Thr было связано с повышенным риском развития как СД 2-го типа, так и ХСН. Установлено, что у людей с гетерозиготным генотипом Ala/Thr гена FABP2 (rs1799883), который считается неблагоприятным, риск развития СД 2-го типа и ХСН увеличивается в 1,7 раза.

Связь полиморфизма FABP2 Ala54Thr с развитием СД 2-го типа, ожирением и метаболическим синдромом была продемонстрирована в метаанализе 2015 года [32]. Авторы исследовали связь между полиморфизмом FABP2 Ala54Thr и СД 2-го типа (235 случаев, 431 контрольная группа), ожирением (377 случаев, 431 контрольная группа) и метаболическим синдромом (315 случаев, 323 контрольные группы) с помощью логистической регрессии в китайской когорте. Затем они провели всесторонний обзор связи полиморфизма FABP2 Ala54Thr с СД 2-го типа, ожирением и метаболическим синдромом с помощью метаанализа. Сила связи оценивалась с помощью отношения шансов (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Полиморфизм FABP2 Ala54Thr был значительно ассоциирован с ожирением (АТ против АА: $OR=2,633$, 95% CI: 1,065–6,663, $p=0,036$; ТТ против АА: $OR=4,160$, 95% CI: 1,609–10,757, $p=0,003$) и метаболическим синдромом (ТТ против АА: $OR=2,273$, 95% CI: 1,242–4,156, $p=0,008$) по данным логистической регрессии. Однако значимой ассоциации между СД 2-го типа и полиморфизмом FABP2 Ala54Thr обнаружено не было [32].

Белок, связывающий жирные кислоты 2 (FABP2), является цитозольным белком, экспрессирующимся исключительно в эпителиальных клетках тонкой кишки. Некоторые, хоть и не окончательные, данные исследований указывают на то, что аллель Thr полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 связана с СД 2-го типа. Также было показано, что распространенные полиморфизмы промотора FABP2 связаны с постпрандиальным повышением уровня триглицеридов, изменением состава тела и уровня липидов в плазме. Поэтому авторы еще в 2006 году предположили, что варианты в промоторе FABP2 также могут предрасполагать к СД 2-го типа [33]. Кроме того, результаты данного исследования указывают на то, что функциональный гаплотип промотора FABP2 может способствовать развитию СД 2-го типа с учетом половых различий.

По данным немецких авторов, минорный гаплотип промотора FABP2 способствует снижению ИМТ у мужчин. Это свидетельствует о том, что функциональный FABP2 участвует в многофакторной регуляции массы тела [34].

■ ВЫВОДЫ

1. Наличие дикой аллели Ala (rs1799883) гена FABP2 связано со сниженным риском возникновения как СД 2-го типа, так и ХСН.
2. Носительство аллели Thr, выявляемой у пациентов с СД 2-го типа и ХСН, может рассматриваться как индикатор повышенного риска развития заболеваний, характерных для этой группы.
3. Лица с генотипом Ala/Thr гена FABP2 (rs1799883) имеют вероятность развития СД 2-го типа и ХСН в 1,7 раза выше, чем другие.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jul;59(7):1096–116. doi: 10.1007/s00018-002-8490-y
2. Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, et al. Association of the intestinal fatty acid-binding protein Ala54Thr polymorphism and abdominal adipose tissue in African-American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):1196–201. doi: 10.1210/jc.2004-0676
3. Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, et al. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jan;67(1):36–42. doi: 10.1016/j.diabres.2004.05.002
4. Vimalaewaran KS, Radha V, Mohan V. Thr54 allele carriers of the Ala54Thr variant of FABP2 gene have associations with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia in urban South Indians. *Metabolism*. 2006 Sep;55(9):1222–6. doi: 10.1016/j.metabol.2006.05.006
5. Morcillo S, Rojo-Martínez G, Cardona F, et al. Effect of the interaction between the fatty acid binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism and dietary fatty acids on peripheral insulin sensitivity: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):1232–7. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1232
6. Brouillette C, Bossé Y, Périus L, et al. Effect of liver fatty acid binding protein (FABP) T94A missense mutation on plasma lipoprotein responsiveness to treatment with fenofibrate. *J Hum Genet*. 2004;49(8):424–432. doi: 10.1007/s10038-004-0171-2
7. Robitaille J, Brouillette C, Lemieux S, et al. Plasma concentrations of apolipoprotein B are modulated by a gene–diet interaction effect between the LFABP T94A polymorphism and dietary fat intake in French-Canadian men. *Mol Genet Metab*. 2004 Aug;82(4):296–303. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.06.002
8. Darnett CM, Moffett SP, Feingold E, et al. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma interactively influence insulin sensitivity and body composition in males. *Metabolism*. 2004 Mar;53(3):303–9. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.010
9. Shin HD, Park BL, Kim LH, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004 Feb 15;13(4):397–403. doi: 10.1093/hmg/ddh036
10. Ordovas JM. Identification of a functional polymorphism at the adipose fatty acid binding protein gene (FABP4) and demonstration of its association with cardiovascular disease: a path to follow. *Nutr Rev*. 2007 Mar;65(3):130–4. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00290.x
11. Das SK. Genetic epidemiology of adult onset type 2 diabetes in Asian Indian population: past, present and future. *International journal of human genetics*. 2006;6(1):1–13.
12. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPARGgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999 Dec 23–30;402(6764):880–3. doi: 10.1038/47254
13. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):76–80. doi: 10.1038/79216
14. Agostini M, et al. Non-DNA binding, dominant-negative, human PPARG mutations cause lipodystrophic insulin resistance. *Cell metabolism*. 2006;4(4):303–311.
15. Stephens JW, Dhamrait SS, Cooper JA, et al. The D allele of the ACE I/D common gene variant is associated with Type 2 diabetes mellitus in Caucasian subjects. *Mol Genet Metab*. 2005 Jan;84(1):83–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.09.002
16. Jayapalan JJ, Muniandy S, Chan SP. Null association between ACE gene I/D polymorphism and diabetic nephropathy among multiethnic Malaysian subjects. *Indian J Hum Genet*. 2010 May;16(2):78–86. doi: 10.4103/0971-6866.69351
17. Nikzami A, et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and ACE activity in type 2 diabetic patients. *Acta Medica Iranica*. 2008;277–282.
18. Yilmaz H, Agachan B, Ergen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and left ventricular hypertrophy in Turkish patients with type II diabetes mellitus. *J Biochem Mol Biol*. 2004 Mar 31;37(2):234–8. doi: 10.5483/bmbrep.2004.37.2.234
19. Mtraoui N, Ezzi I, Chaieb M, et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jan;75(1):99–106. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.018
20. Errera FI, Silva ME, Yeh E, et al. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Jul;39(7):883–8. doi: 10.1590/s0100-879x2006000700005
21. Sun JZ, et al. Polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene association with homocysteine and ischemic stroke in type 2 diabetes. *Neurology India*. 2009;57(5):589–593.
22. Tavakoly Bazzaz J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in diabetes and obesity. *Molecular Biology Reports*. 2010;37(1):105–109.
23. Vimalaewaran KS, Radha V, Mohan V. Thr54 allele carriers of the Ala54Thr variant of FABP2 gene have associations with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia in urban South Indians. *Metabolism*. 2006;55(9):1222–1226
24. Kim CH, Yun SK, Byun DW, et al. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene is associated with increased fat oxidation and hyperinsulinemia, but not with intestinal fatty acid absorption in Korean men. *Metabolism*. 2001 Apr;50(4):473–6. doi: 10.1053/meta.2001.21022
25. Carlsson M, Orho-Melander M, Hedenbro J, et al. The T54 allele of the intestinal fatty acid-binding protein 2 is associated with a parental history of stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2801–4. doi: 10.1210/jcem.85.8.6751
26. Georgopoulos A, Aras O, Tsai MY. Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3155–60. doi: 10.1210/jcem.85.9.6791
27. Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, et al. Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia*. 1997 Jun;40(6):706–10. doi: 10.1007/s001250050737
28. Sanghera DK, Ortega L, Han S, et al. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Med Genet*. 2008 Jul 3;9:59. doi: 10.1186/1471-2350-9-59
29. Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia*. 2009 Feb;52(2):247–52. doi: 10.1007/s00125-008-1186-6
30. Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARGgamma gene. *J Biol Chem*. 1997 Jul 25;272(30):18779–89. doi: 10.1074/jbc.272.30.18779
31. Boullu-Sanchis S, Leprière F, Hedelin G, et al. Type 2 diabetes mellitus: association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic contribution of FABP2 polymorphism. *Diabetes Metab*. 1999 Jun;25(2):150–6.
32. Liu Y, Wu G, Han L, et al. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015 Feb 6;14(1):1155–68. doi: 10.4238/2015.February.6.19
33. Li Y, Fisher E, Klapper M, et al. Association between functional FABP2 promoter haplotype and type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006 May;38(5):300–7. doi: 10.1055/s-2006-925405
34. Böhme M, Grallert H, Klapper M, et al. Association between functional FABP2 promoter haplotypes and body mass index: analyses of 8072 participants of the KORA cohort study. *Mol Nutr Food Res*. 2009 Jun;53(6):681–5. doi: 10.1002/mnfr.200800225



Ibragimov Kh.¹ ✉, Ravshanova M.¹, Abbosova M.², Urmanova N.³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

³ Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

Interleukin-6-Guided Risk and Therapeutic Stratification in Chronic Heart Failure: A 52-Weeks Prospective Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Ibragimov Kh, Ravshanova M.; processing, writing text – Abbosova M., Urmanova N.

Ethics statement: this study was approved by the university ethics committee under protocol No. SSMU-24-03AKTU.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

The article is published in author's edition.

Submitted: 27.02.2026

Accepted: 03.06.2026

Contacts: khasanibragimovuzb@gmail.com

Abstract

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is a complex syndrome in which systemic inflammation may play a role in its progression and complications. Interleukin-6 (IL-6) is a potential biomarker of inflammation.

Purpose. To assess the predictive value of baseline IL-6 in CHF.

Materials and methods. This was randomized, double-blind study at the Practical Medical Center of Cardiology, Uzbekistan, between January 2024 and January 2025. We included 165 adult patients with CHF and randomized them to receive standard therapy plus IV iron (n=83) or standard therapy (n=82). Participants had a medical history, NYHA class, transthoracic echocardiography, NT-proBNP, ferritin, transferrin saturation, and serum IL-6 (ELISA) at baseline. The primary outcome was the composite of death and/or hospitalization.

Results. Baseline demographic, clinical, echocardiographic, and laboratory characteristics were comparable between groups. Patients with IL-6 ≥ 7 pg/mL had significantly worse event-free survival than those with IL-6 < 7 pg/mL. By 42 weeks, event-free survival declined to 53% in the high IL-6 group, compared with 77% in the low IL-6 group. Elevated IL-6 was associated with a markedly increased risk of death and/or hospitalization (HR 3.12; 95% CI 1.84–5.29; $p < 0.0001$). Among patients with elevated IL-6, intravenous iron therapy showed a favorable trend toward improved event-free survival (HR=0.54; $p \approx 0.08$). NYHA IV status further worsened prognosis in the high IL-6 subgroup.

Conclusion. Baseline IL-6 ≥ 7 pg/mL identifies a high-risk inflammatory phenotype in chronic heart failure and may improve prognostic stratification and individualized therapeutic decision-making.

Keywords: chronic heart failure, interleukin-6, inflammation, survival analysis, intravenous iron therapy

Ибрагимов Х.¹ ✉, Равшанова М.¹, Аббосова М.², Урманова Н.³

¹ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

² Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

³ Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Оценка риска и терапевтическая стратификация при хронической сердечной недостаточности на основе уровня интерлейкина-6: 52-недельное проспективное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материалов, обработка, написание текста – Ибрагимов Х., Равшанова М.; обработка, написание текста – Аббосова М., Урманова Н.

Этическое заявление: данное исследование было одобрено этическим комитетом университета в соответствии с протоколом № SSMU-24-03AKTU.

Информированное согласие: письменное информированное согласие было получено от всех участников до их включения в исследование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 27.02.2026

Принята: 03.06.2026

Контакты: khasanibragimovuzb@gmail.com

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный синдром, при котором системное воспаление может играть важную роль в прогрессировании заболевания и развитии осложнений. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) рассматривается как потенциальный биомаркер воспаления.

Цель. Оценка прогностической значимости исходного уровня ИЛ-6 у пациентов с ХСН.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование в Практическом медицинском центре кардиологии (Узбекистан) в период с января 2024 г. по январь 2025 г. В исследование были включены 165 взрослых пациентов с ХСН, рандомизированных в группу стандартной терапии в сочетании с внутривенным введением препаратов железа (n=83) или в группу стандартной терапии (n=82). На исходном этапе оценивали анамнез, функциональный класс по NYHA, данные трансторакальной эхокардиографии, уровни NT-proBNP, ферритина, насыщения трансферрина и сывороточного ИЛ-6 (ИФА). Первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель смерти и/или госпитализации.

Результаты. Исходные демографические, клинические, эхокардиографические и лабораторные характеристики были сопоставимы между группами. У пациентов с уровнем ИЛ-6 ≥ 7 пг/мл наблюдалась достоверно более низкая безсобытийная выживаемость по сравнению с пациентами с ИЛ-6 < 7 пг/мл. К 42-й неделе бессобытийная выживаемость снизилась до 53% в группе высокого ИЛ-6 по сравнению с 77% в группе низкого ИЛ-6. Повышенный уровень ИЛ-6 был связан со значительным увеличением риска смерти и/или госпитализации (HR 3,12; 95% ДИ 1,84–5,29; $p < 0,0001$).

Среди пациентов с повышенным ИЛ-6 внутривенная терапия железом продемонстрировала благоприятную тенденцию к улучшению бессобытийной выживаемости (HR=0,54; $p=0,08$). Функциональный класс NYHA IV дополнительно ухудшал прогноз в подгруппе пациентов с высоким ИЛ-6.

Заключение. Исходный уровень ИЛ-6 ≥ 7 пг/мл позволяет идентифицировать высокорисковый воспалительный фенотип хронической сердечной недостаточности и может способствовать улучшению прогностической стратификации и индивидуализации терапевтических решений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, интерлейкин-6, воспаление, анализ выживаемости, внутривенная железотерапия

■ INTRODUCTION

Heart failure (HF) is one of the primary health issues worldwide that presents significant clinical and socioeconomic demands despite the great improvements in evidence-based treatment in the last few decades [1, 2]. HF is a multifactorial and heterogeneous syndrome, which occurs not only due to structural defects of the cardiac system, but also due to processes taking place in the rest of the body, including the activation of neurohormones, the dysregulation of metabolism, kidney dysfunction, and chronic inflammation of low grade [3, 4]. There is a high degree of variability in the progression of the disease: patients with similar clinical presentations can have significantly different outcomes, and it is this fact that highlights the weakness of traditional risk indicators in completely reflecting the underlying pathophysiology [5, 6].

Gaining momentum, chronic inflammation has been recognized as a primary pathogenesis in HF, and interleukin-6 (IL-6) has been found to be a key mediator [7, 8]. IL-6 is a pleiotropic cytokine that is implicated in immune signalling, Acute-phase hepatic response, endothelial control and metabolic regulation [9, 10]. In the cardiovascular system, IL-6 induces cardiomyocyte hypertrophy, fibroblast activation, endothelial dysfunction, and disruption of myocardial energy metabolism, and thus leads to adverse remodelling and progression of HF [11]. The levels of circulating IL-6 are always high in patients with HF than in healthy persons, especially during late stages of the disease [12, 13]. However, it is still debatable whether IL-6 is mostly a marker of disease severity or has a direct pathogenic effect in disease deterioration [14]. The fact that unexpected decompensation can occur to clinically stable patients is an indicator that inflammatory activation indicated by IL-6 levels can be a prior occurrence prior to clinical worsening [6, 13].

Observational studies of IL-6 as a prognostic variable in HF have also been conducted, the majority of which show the relationship of high levels of IL-6 with higher mortality or risk of hospitalization [11, 14]. Nevertheless, these correlations are not uniform across the studies, in others, the predictive power of IL-6 is decreased when comorbidities or kidney impairment or other biomarkers are included [8, 11]. Additionally, numerous studies that have been conducted before were either cross-sectional or used more traditional regression models that might not be sufficient to dealing with time-varying outcomes of HF [12]. Survival analysis delivers a more stringent methodological framework, which allows the right treatment of censored data and dynamic risk assessment during follow-up [7, 15]. Nevertheless, there are comparatively few studies that have used detailed



survival-based designs to assess IL-6 and even less that have examined whether or not IL-6 stratification characterizes clinically significant survival patterns [13, 14].

It is unclear how IL-6 measurement has therapeutic implications. The ideal biomarker must not only be predictive but also informative in terms of the magnitude of treatment as well as in patient selection [14, 15]. Despite the proven efficacy of IL-6-targeted anti-inflammatory interventions in other chronic inflammatory diseases, they are not properly defined in the context of HF, and they might need proper risk stratification [8].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To assess the predictive value of baseline IL-6 in CHF. In particular, our objectives included finding out whether IL-6 alone predicts adverse outcomes after a prolonged period, whether IL-6-related stratification results in specific survival patterns/curves, and whether IL-6 can be valuable in risk stratification in treatment in the clinical sub-population and therapeutic sub-population.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

This was randomized double blind prospective single-centered study carried out in the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan. Recruitment of patients was done between January 2024 and January 2025. A total of 165 adult patients with CHF were randomized in an 1 : 1 allocation ratio into two treatment groups: standard guideline-based heart failure therapy combined with intravenous iron therapy (n=83) and standard heart failure therapy alone (n=82). Random sequence generation, allocation concealment, and maintenance of blinding were performed throughout the study to minimize bias. Eligible participants were aged 18 years or older and had a documented clinical history of CHF for at least three months before inclusion. CHF patients were included regardless of left ventricular ejection fraction status, allowing enrollment of both heart failure with reduced or preserved ejection fraction.

Clinical Assessment and Follow-up

Upon baseline, a detailed clinical assessment of the participants was conducted that involved medical history, physical examinations, and functional status assessment based on the NYHA classification. The assessment of left-ventricular functioning was conducted with standard transthoracic echocardiography. Routine laboratory tests included general blood analysis, biochemical, urine test, and NT-proBNP. Follow-up visits were to be made at a frequency of 3 months. The outcomes were collected at the clinic visits and by reviewing the medical record. The main outcome was a composite of all causes of mortality and/or heart failure hospitalization. Time-to-event was determined as the interval between the date of the IL-6 baseline to the first event or to the last follow-up.

Measurement of IL-6

Measurement of the venous blood samples was done at baseline under resting conditions and ADC ELISA-200 was used to measure serum IL-6 levels. The processing of samples in the same laboratory was done to reduce inter-assay variability, however some pre-analytical variability could not be completely eliminated. According to the exploratory

analyses and previous literature, a cut-off value of 7 pg/mL was used to stratify the patients into two groups.

Therapeutic Stratification

All the participants were provided with guideline-based medical treatment of heart failure. Intervention group received intravenous iron therapy (ferric carboxymaltose) was conducted as per the local practice as well as clinical indications. To investigate the variations in the extent of event-free survival, patients with higher IL-6 levels (≥ 7 pg/mL) were further stratified by the treatment strategy (standard HF therapy alone or HF therapy with intravenous iron) to explore the possible difference.

Distribution dependent on the expression of continuous variables in mean standard deviation or median interquartile range, whereas categorical variables were expressed in frequencies and percentages. The Kaplan Meier method was used to do the survival analyses and log rank test was used to determine the difference between groups. To determine the association between IL-6 concentrations and outcomes, a cox proportional hazards regression was used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% CIs. Subgroup analysis was done based on therapy group and NYHA classification in the high-IL-6 group. The statistical significance was taken to be two-sided $p < 0.05$. R studio 4.5.1 were used to conduct statistical analyses.

RESULTS

Baseline Characteristics

Baseline characteristics of the 165 enrolled patients randomized into two groups are presented in Table. The two groups were generally well balanced, with no statistically significant differences observed across major demographic, clinical, or laboratory

Baseline characteristics of study population

Characteristic	IV Iron Group, N=83	Control Group, N=82	p-value
Mean Age (years)	65.1 $\pm$ 11.6	67.3 $\pm$ 10.9	0.26
Male, n (%)	46 (55.4%)	42 (51.2%)	0.75
HFrEF (%)	63 (75.9%)	59 (71.9%)	0.88
HFpEF (%)	20 (24.1%)	23 (28.1%)	0.41
NYHA I	16 (19.3%)	14 (17.1%)	0.94
NYHA II	25 (30.1%)	28 (34.1%)	
NYHA III	26 (31.3%)	24 (29.3%)	
NYHA IV	16 (19.3%)	16 (19.5%)	
Mean LVEF (%)	36.4 $\pm$ 6.2	37.8 $\pm$ 5.7	0.21
Median LVEF (%)	35.6 (IQR: 29.7–38.9)	36.1 (IQR: 30.2–39.1)	0.56
Serum Ferritin (μ g/L)	57.9 $\pm$ 16.2	54.7 $\pm$ 12.6	0.71
Serum Ferritin (μ g/L)	51 (IQR: 29–71)	49 (IQR: 31–67)	0.67
Median IL-6 (pg/mL)	6.8 (IQR: 4.9–9.6)	7.6 (IQR: 5.4–11.2)	0.09
TSAT (%)	15 (IQR: 12.4–18.2)	15 (IQR: 12.5–18.2)	0.84
TSAT <20%	45 (54.2%)	43 (51.2%)	0.43

Notes: HFrEF – Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, TSAT – Transferrin Saturation, HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction.

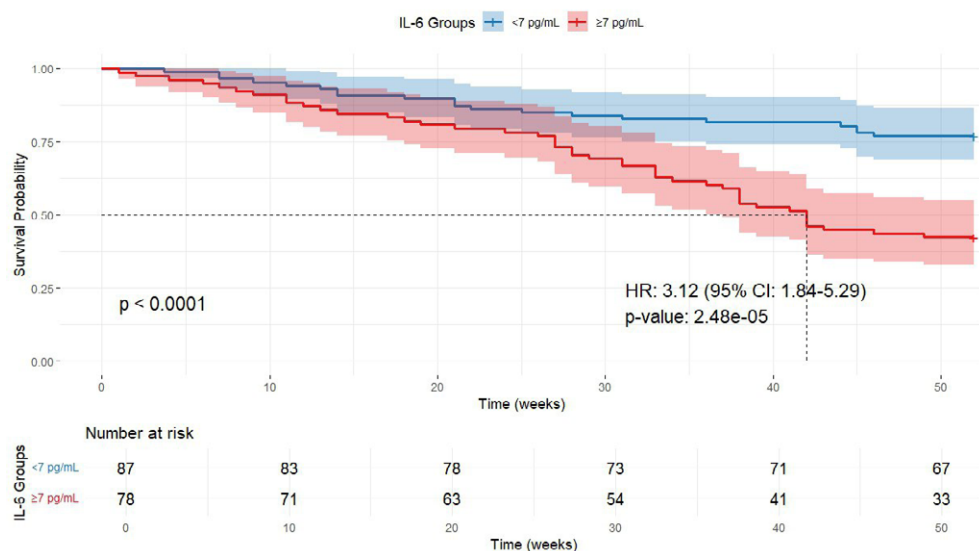


Fig. 1. Prognostic Impact of Elevated IL-6 (≥ 7 pg/mL) on Survival in Patients with Heart Failure

parameters. The mean age was 65.1 ± 11.6 years in the IV iron group and 67.3 ± 10.9 years in controls ($p=0.26$), and approximately half of the patients were male (55.4% vs. 51.2%, $p=0.75$).

Most participants had HFrEF (75.9% vs. 71.9%, $p=0.88$), while HFpEF accounted for about one quarter in both groups. NYHA functional class distribution was comparable, with similar proportions across classes I–IV. Left ventricular systolic function was moderately reduced in both groups (mean LVEF $36.4 \pm 6.2\%$ vs. $37.8 \pm 5.7\%$, $p=0.21$). Ferritin and TSAT levels were also comparable between groups, with about half of patients exhibiting TSAT $<20\%$. Median IL-6 levels were inconsiderably higher in the control group (7.6 [5.4–11.2] pg/mL) compared with the IV iron group (6.8 [4.9–9.6] pg/mL) ($p=0.09$).

According to survival analysis, individuals with IL-6 ≥ 7 pg/mL demonstrated a significantly reduced probability of event-free survival throughout follow-up. By approximately 40 weeks, survival probability declined to nearly 50% in the high IL-6 group, while remaining above 75% in patients with IL-6 <7 pg/mL. Elevated IL-6 was associated with a more than threefold increase in risk of death and/or hospitalization (HR 3.12; 95% CI 1.84–5.29; $p<0.0001$), confirming its strong prognostic relevance.

Among patients with elevated IL-6, intravenous iron therapy was associated with improved survival compared with standard HF treatment. Although the difference did not reach conventional statistical significance (HR 0.54; $p \approx 0.08$), the consistent separation of survival curves suggests a clinically meaningful protective effect.

Functional class profoundly affected the prognosis of the IL-6 high patients. Patients with NYHA IV had a substantially greater drop in event-free survival than NYHA III. The survival probability in NYHA IV patients at 40 weeks was 30–35% compared to 65–70% for NYHA III patients ($p=0.0052$).

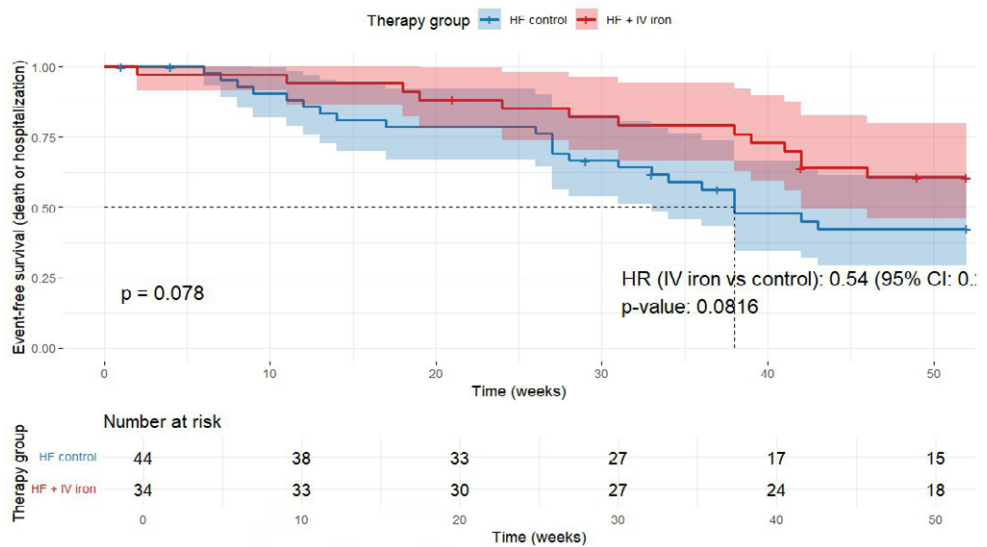


Fig. 2. Impact of Intravenous Iron on Event-Free Survival in Patients with Elevated IL-6 (≥ 7 pg/mL)

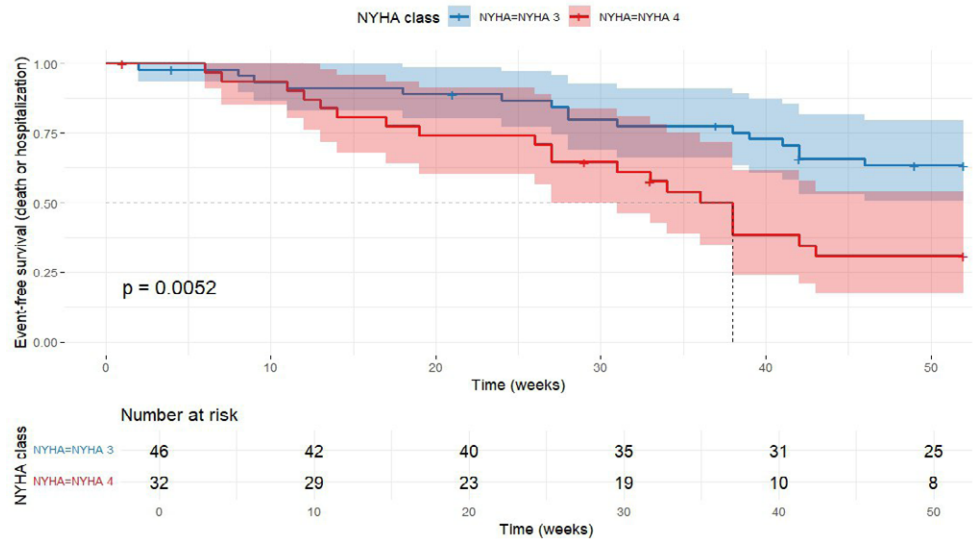


Fig. 3. Event-Free Survival in Patients with Elevated IL-6 (≥ 7 pg/mL) Stratified by NYHA Functional Class

DISCUSSION

Our survival analysis reveals a strong association of high IL-6 with poor prognosis in CHF. In our study, patients with IL-6 ≥ 7 pg/mL had significantly worse event-free survival than patients with IL-6 < 7 pg/mL (53% vs 77% by 42 weeks), and elevated IL-6 was

associated with a more than three-fold increase in the risk of death and/or hospitalisation (HR 3.12; 95% CI 1.84–5.29; $p < 0.0001$). This is in line with other studies that demonstrated association between IL-6 and other inflammatory cytokines with heart failure severity, hospitalisation and death [6, 11–13]. Biologically, this is plausible because IL-6 plays a role in systemic inflammation, endothelial dysfunction, myocardial remodeling, cardiomyocyte hypertrophy and metabolic dysfunction [3–5, 9]. In our study, intravenous iron treatment for patients with high IL-6 levels had a promising trend in event-free survival (HR=0.54; $p \approx 0.08$), which suggests that restoring the iron homeostasis in the inflammatory state may be beneficial, although this finding should be interpreted with caution. Moreover, NYHA IV status was associated with poor outcome in the high IL-6 group, suggesting that using both inflammatory biomarkers and clinical classification may provide better risk stratification, consistent with the general notion that biomarkers can be used to enhance the prognostic evaluation in heart failure [15, 16]. In summary, our results support that IL-6 defines a high-risk inflammatory subpopulation in chronic heart failure and could be used for individual monitoring and decision on therapy.

■ CONCLUSIONS

High IL-6 levels are a strong independent marker for poor prognosis in patients with heart failure. IL-6 confirms the presence of a high-risk inflammatory HF phenotype with a high mortality risk. Intravenous iron administration may improve the risk of CHF patients with high IL-6 and NYHA class exacerbates IL-6 risk. Clinical implication of IL-6 levels may improve risk stratification and personalised therapy in HF.

■ REFERENCES

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. doi: 10.1002/ehf.1858
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
3. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1324–1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
4. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):269–285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x
5. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in heart failure: focus on interleukin-6. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6352. doi: 10.3390/ijms22126352
6. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Mentz RJ, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965–973. doi: 10.1002/ehf.1482
7. Castiglione V, Aimo A, Panichella G, et al. Interleukin-6 in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2023;29(12):1643–1654. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.07.012
8. Hirota H, Izumimoto T, Matsuoka T, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995;130(5):1044–1049. doi: 10.1016/0002-8703(95)90198-1
9. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
10. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
11. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(25):3060–3067. doi: 10.1161/01.CIR.102.25.3060
12. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):391–398. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00508-2
13. Orús J, Roig E, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19(5):439–446. doi: 10.1016/S1053-2498(99)00155-6
14. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9812):1214–1224. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61914-7
15. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. 2nd ed. Springer; 2015.
16. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239



Wattaladeniya P. ✉, Mohotti Gedara Weerakoon Mudiyansele V.P., Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Evolving Perspectives on Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Natural History, Phenotypic Spectrum, Diagnostic Advances, and Contemporary Risk Stratification (a Narrative Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept – Snezhitskiy V., Wattaladeniya P., Mohotti Gedara Weerakoon Mudiyansele V.P.; literature and data collection, result interpretation, and manuscript preparation – Wattaladeniya P., Mohotti Gedara Weerakoon Mudiyansele V.P., Snezhitskiy V.; text editing – Snezhitskiy V., Wattaladeniya P., Mohotti Gedara Weerakoon Mudiyansele V.P. The article is published in author's edition.

Submitted: 22.12.2025

Accepted: 08.04.2026

Contacts: gayan.wattaladeniya@gmail.com

Abstract

Introduction. Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetic myocardial disease with variable right, left, or biventricular involvement, and with a high propensity for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Recent updates to diagnostic criteria and gene-curation efforts have redefined diagnostic workflows and risk stratification.

Purpose. To provide an updated, clinically focused review of ACM, emphasising recent diagnostic criteria revisions, evidence-based genotype – phenotype associations, contemporary imaging and biopsy strategies, and modern risk stratification tools relevant to ICD decision-making.

Materials and methods. We conducted a focused literature review of PubMed/Embase and Scopus from inception to June 2025, focusing on diagnostic criteria, genetic curation (ClinGen/international reanalyses), CMR and mapping studies, endomyocardial biopsy (EMB) and PET literature, as well as risk models for ventricular arrhythmia.

Key findings. The most recent task force modifications clarify definitions of left ventricular LGE and upgrade several electrocardiographic and CMR findings as diagnostic criteria. Gene-curation work identifies a core set of validated ACM genes (e.g., PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43), with PLN, FLNC and DES notable for LV-dominant phenotypes. The published ARVC risk calculator provides individualised 5-year arrhythmic risk estimates, and is useful for primary-prevention ICD decisions, but shows genotype-dependent performance. Targeted image/EAM-guided EMB and advanced CMR mapping (T1/ECV) improve diagnostic sensitivity in LV-dominant disease.

Conclusion. Integrating updated diagnostic criteria, validated gene evidence, CMR mapping and ARVC risk modelling into routine practice improves diagnostic accuracy and individualizes arrhythmia prevention strategies.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Padua criteria, genotype – phenotype correlation, gene curation (ClinGen), cardiac magnetic resonance, late gadolinium enhancement, endomyocardial biopsy, electroanatomic mapping, risk stratification, sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator



ДАКЛАДНАСЦЬ,
пацверджана
міжнароднымі
даследаваннямі*

Танометр
Смарт Моўны ІТ
з функцыяй
AFIB smart



*уваходзіць у спіс
дакладных прыбораў
па версіі STRIDE BP



РЭКЛАМА. МЕДЫЦЫНСКАЯ ТЭХНІКА. ПЕРАД ВЫКАРЫСТАННЕМ
АЗНАЕМЦЕСЯ З ІНСТРУКЦЫЯЙ.

ООО «ЯНДЕЙЛ» УНП 19265681 Вытворца: Joytech Healthcare Co., Ltd Кітай

Ватталадения П.Г. ✉, Мохотти Гедара Виракун Мудиянселаге В.П., Снежицкий В.А.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эволюция взглядов на аритмогенную кардиомиопатию: естественное течение, фенотипический спектр, достижения в диагностике и современная стратификация риска (нарративный обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Снежицкий В.А., Ватталадения П.Г., Мохотти Гедара Виракун Мудиянселаге В.П.; сбор данных, интерпретация результатов, подготовка рукописи, литература – Ватталадения П.Г., Мохотти Гедара Виракун Мудиянселаге В.П., Снежицкий В.А.; редактирование – Снежицкий В.А., Ватталадения П.Г., Мохотти Гедара Виракун Мудиянселаге В.П.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 22.12.2025

Принята: 08.04.2026

Контакты: gayan.wattaladeniya@gmail.com

Резюме

Введение. Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – генетическое заболевание миокарда с вариабельным поражением правого, левого или обоих желудочков сердца, характеризующееся высокой склонностью к желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. Недавние обновления диагностических критериев и усилия по генной терапии позволили переосмыслить подходы к диагностике и стратификации риска.

Цель. Предоставить обновленный клинически ориентированный обзор, касающийся АКМП, уделяя особое внимание недавним пересмотрам диагностических критериев, научно обоснованным ассоциациям генотипа и фенотипа, современным стратегиям визуализации и биопсии, а также современным инструментам стратификации риска, играющим важную роль в принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Материалы и методы. Мы провели целенаправленный обзор литературы в PubMed/Embase и Scopus с момента их создания по июнь 2025 года, уделив особое внимание диагностическим критериям, генной терапии (ClinGen), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и картированию сердца, эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также моделям риска желудочковых аритмий.

Основные результаты. Последние изменения, внесенные рабочей группой, уточняют определения позднего гадолиниевого усиления (LGE) левого желудочка и повышают значимость некоторых электрокардиографических и МР-признаков в качестве диагностических критериев. Генетические исследования позволили выявить основной набор валидированных генов АКМП (например, PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43), при этом PLN, FLNC и DES характеризуются левожелудочковым доминантным фенотипом. Созданный калькулятор риска аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АКМПЖ) обеспечивает индивидуализированную оценку 5-летнего риска аритмии и полезен для принятия решений о первичной профилактике и

имплантации ИКД, однако эффективность такого подхода зависит от генотипа. ЭМБ с визуализацией или картированием и МРТ (T1/ECV) повышают диагностическую чувствительность при левожелудочковом поражении.

Заключение. Интеграция обновленных диагностических критериев, подтвержденных генетических данных, МРТ и моделирования риска АКМП в повседневную практику повышает точность диагностики и индивидуализирует стратегии профилактики аритмии.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, Падуанские критерии, корреляция генотипа и фенотипа, ClinGen, магнитно-резонансная томография сердца, позднее контрастирование гадолинием, эндомиокардиальная биопсия, электроанатомическое картирование, стратификация риска, внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

■ INTRODUCTION

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetically mediated myocardial disorder characterised by fibro-fatty replacement of ventricular muscle, electrical instability, and an increased likelihood of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) [1–3]. Although traditionally described as arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), accumulating evidence shows that ACM encompasses a broader spectrum of disease involving the right ventricle (RV), the left ventricle (LV), or both, giving rise to right-dominant, left-dominant, and biventricular phenotypes [4–6]. Recognition of left-sided disease has important implications for clinical assessment, risk prediction, and therapeutic decision-making [4, 7].

The estimated prevalence of ACM is approximately 1:2,000 to 1:5,000 in the general population, although figures vary by region, genetic background, and the intensity of screening programmes [1, 8]. Over the past decade, advances in cardiac imaging, improved genetic curation, and updated consensus definitions have markedly reshaped diagnostic pathways. Of particular significance, the 2020 Padua Criteria reframed ACM as a phenotypic spectrum and placed greater emphasis on cardiac magnetic resonance (CMR) tissue characterisation especially late gadolinium enhancement (LGE) as an integral component of diagnosis [4, 9]. These updates addressed key shortcomings of the 2010 Task Force Criteria, which had limited sensitivity for left-dominant and biventricular forms of the disease [10].

Concurrently, international gene-curation initiatives using the ClinGen framework have re-evaluated genes historically linked to ARVC/ACM. This process stratified genes based on the strength of supporting evidence, highlighting a core group with definitive or strong associations including PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, and TMEM43 whilst downgrading others previously considered pathogenic [7]. These developments have improved the diagnostic precision of genetic testing, clarified genotype – phenotype relationships, and enhanced interpretation of clinically detected variants.

Exercise has also emerged as an important factor influencing disease expression. High-intensity exercise is associated with increased penetrance and a higher incidence of arrhythmias, particularly among individuals carrying pathogenic desmosomal

variants [11, 12]. Early identification of affected individuals, targeted family screening, and personalised exercise advice have therefore become essential components of modern clinical management. This review summarises current concepts in ACM diagnosis and management, integrating contemporary evidence from genetics, imaging, clinical evaluation, and risk stratification [4, 7, 9, 13].

■ OBJECTIVE AND APPROACH

This narrative review synthesises contemporary evidence on ACM with particular focus on diagnostic criteria, genotype – phenotype relationships, advanced imaging, biopsy strategies, and modern approaches to arrhythmic risk stratification, including indications for ICD therapy. A targeted literature search of PubMed, Embase, and Scopus was conducted up to June 2025, drawing on original research, major registries, consensus statements, and recent high-quality reviews. A narrative methodology was chosen to integrate findings across genetics, imaging, and clinical management domains in which rapidly evolving knowledge is not easily captured through formal systematic review. Emphasis of this review was placed on clarity, clinical relevance, and alignment with current expert consensus.

■ METHODOLOGY

This review was conducted using a narrative approach designed to summarise and integrate contemporary evidence on the diagnosis, genetics, imaging, and risk stratification of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM).

A comprehensive literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Embase, and Scopus, covering all available years from database inception to June 2025. Search terms included combinations of:

- arrhythmogenic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Padua criteria, Task Force criteria,
- cardiac magnetic resonance, late gadolinium enhancement, T1/T2 mapping,
- genetics, genotype – phenotype correlation,
- risk stratification, implantable cardioverter-defibrillator,
- endomyocardial biopsy, electroanatomic mapping.

Reference lists of key articles, consensus statements, and major reviews from the ESC, HRS, and AHA were screened manually to identify additional relevant publications.

Given the narrative design, no formal inclusion/exclusion criteria, risk-of-bias scoring, or quantitative synthesis were applied. Priority was given to:

- original research from large registries,
- consensus or guideline documents,
- high-quality contemporary reviews,
- clinically relevant imaging, genetic, and electrophysiology studies.

When published data were conflicting, preference was given to the most recent and methodologically robust evidence, or to findings consistently observed across multiple independent studies. All authors reviewed the selected literature, discussed interpretations, and ensured accuracy and balance in the synthesis.

As this was not a systematic review, a PRISMA flow diagram was not required. However, the search and selection strategy were structured to ensure comprehensive coverage of the evolving concepts central to modern ACM diagnosis and management.

■ HISTORICAL EVOLUTION AND CLASSIFICATION OF ACM

In 1994 an International Task Force published the first diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). These criteria incorporated family history, electrocardiography (ECG), and structural, functional and histopathological findings, classifying them as major and minor categories to standardise clinical diagnosis [9]. These original criteria had major limitations. They relied mainly on qualitative assessment, provided no quantitative thresholds for right-ventricular (RV) dilatation or dysfunction, and did not clearly define epsilon waves. In addition, they placed disproportionate emphasis on endomyocardial biopsy, despite issues such as sampling error and variable interpretations of fibrofatty replacement. As a result, their sensitivity for detecting familial disease was limited [9, 10]. In 2010, the International Task Force revised the diagnostic criteria to improve sensitivity while maintaining specificity. The updated framework introduced quantitative, sex-specific right-ventricular volumetric thresholds indexed to body surface area, and required that global RV dilatation or systolic dysfunction to be accompanied by regional wall-motion abnormalities for morpho-functional criteria. The revision also refined ECG and arrhythmic definitions, and formally incorporated genetic findings within the family history/genetic category [10, 14]. Nevertheless, clinical experience and emerging evidence continued to highlight important gaps, most notably the absence of specific diagnostic criteria for left-sided or left-dominant phenotypes [15]. In 2020, the Padua (International) criteria substantially advanced the diagnostic framework by recognising arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) as a spectrum disorder encompassing right-dominant (classic ARVC), left-dominant (ALVC), and biventricular phenotypes. A major innovation was the formal incorporation cardiac magnetic resonance (CMR) tissue characterisation, particularly late gadolinium enhancement (LGE), as diagnostic feature for both ventricles [6, 16]. Key updates in the 2020 Padua criteria include: 1) distinct, phenotype-specific diagnostic rules for right and left ventricular involvement, with left ventricular myocardial fibrosis/LGE considered a major structural criterion for ALVC; 2) reclassification of several ECG and depolarization markers, including a reduced diagnostic weight for epsilon waves and the de-emphasis of signal-average ECG; 3) more detailed assessment of ventricular arrhythmia morphology and axis; and 4) an expanded role for genotyping, which is now required to support a diagnosis of isolated ALVC in the absence of right ventricular abnormalities [3, 6, 7]. Application of the Padua criteria to historical ARVC cohorts has increased recognition of left-sided and biventricular phenotypes and improved phenotypic classification in many cases. However, the criteria place considerable reliance on CMR, which has become central to both phenotypic characterisation and exclusion of phenocopies [3, 6]. Further studies are needed to validate these criteria in larger patient populations and to determine their association with therapeutic outcomes [3, 10]. The 2020 revised Padua criteria also introduced a new ACM phenotype termed scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy (S/ACM), characterised by loss of ventricular myocardium due to myocyte death with subsequent replacement by fibrous or fibro-fatty scar tissue. This myocardial scarring confers a substrate for potentially life-threatening ventricular arrhythmias and contributes to impaired systolic ventricular function [13].

Table 1
Evolution of Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy (ACM)

Features	1994 International Task Force	2010 Revised Task Force	2020 "Padua" Criteria & subsequent refinements
Primary Aim	Provide a standardized framework to diagnose ARVC using major/minor categories across family history, ECG, structural/functional and histopathology	Improve sensitivity while preserving specificity; standardize quantitative imaging and incorporate genetic information	Recognize the spectrum of ACM phenotypes (right-dominant; left-dominant, biventricular), incorporate CMR tissue characterization (LGE), and refine criteria to better capture left-sided and biventricular disease
Phenotypes recognized	Only classic right-ventricular ARVC (no formal left-dominant or biventricular categories)	Still focused on ARVC/right-sided disease; left-dominant forms not specifically defined	Explicitly defines ARVC (right-dominant), ALVC (left-dominant) and biventricular phenotypes; introduces and formalizes use of imaging to distinguish them
Imaging (structural/functional)	Qualitative RV structural/functional descriptions; no quantitative RV volume/systolic threshold	Introduced sex-specific quantitative RV volumetric thresholds indexed to BSA and required global RV dilatation/dysfunction to be accompanied by regional wall-motion abnormalities for morpho-functional major criteria	CMR with LGE tissue characterization is central for phenotype assignment and detection of myocardial fibrosis/scar; for ARVC morpho-functional abnormalities are major if present, while isolated regional RV wall-motion change is a minor sign. CMR is considered essential for reliable phenotype characterization (especially for ALVC)
Tissue / EMB	EMB (fibrofatty replacement) was a major histopathological criterion but definitions were imprecise and sampling error was recognized	EMB retained as a histopathologic criterion; the practical limitations (patchy disease, sampling error)	EMB remains a major structural/histopathological criterion in the scheme but its clinical use is limited and recommended only in selected cases because of sampling error and invasiveness; CMR-LGE frequently substitutes for tissue information in practice
ECG depolarization / repolarization criteria	Epsilon waves and other ECG markers were included as important depolarization/repolarization signs, but definitions/standardization were limited	ECG criteria were refined (e.g., T-wave inversion in V1–V3 given diagnostic weight; VT with LBBB morphology)	Epsilon waves are downgraded to a minor depolarization criterion; signal-averaged ECG late potentials were removed as a diagnostic criterion because of inconsistent diagnostic value; new LV ECG signs (low QRS voltages, T-wave inversion in left precordial leads) are included as minor criteria for LV involvement
Arrhythmic criteria	Ventricular arrhythmias included but less specifically categorized by morphology/axis	VT morphology (LBBB pattern) and more specific arrhythmic definitions were elevated in importance	Arrhythmias are assessed by number and morphology/axis: LBBB morphology with superior axis (suggesting RV origin) is weighted as major; RBBB morphology (suggesting LV origin) is less specific and treated as a minor feature for LV diseases
Genetics / family history	Family history included as diagnostic elements but genetic testing was not part of the original framework	Pathogenic mutation in a first-degree relative became a major criterion; genetics formally incorporated	Genetic testing remains integral. For isolated ALVC (no RV signs), genotyping is strongly recommended/required for confident diagnosis to avoid misclassification of other non-ischemic LV scars as ALVC (practical requirement emphasized in Padua)

End of table 1

Key limitations (as described in the literature)	High specificity but low sensitivity for early/familial disease; qualitative/subjective assessments; no quantitative RV cutoffs; unclear definitions (e.g., epsilon)	Improved sensitivity vs 1994 but still focused on RV, lacking explicit left-dominant criteria and lacking CMR tissue criteria (LGE)	Greater diagnostic coverage of phenotypes and improved phenotypic classification, but heavily dependent on CMR/LGE (CMR considered essential for phenotype characterization). Ongoing need for large-scale validation of outcomes and algorithm performance noted
New/clarified concepts introduced by Padua and later work	–	–	Formal recognition of ALVC and biventricular forms; integration of LGE-CMR as a structural criterion (LV fibrosis = major for left-dominant disease), explicit guidance on when genotyping is required for isolated LV disease, and the conceptual/terminology emphasis on Scarring/Arrhythmogenic Cardiomyopathy (S/ACM) to denote arrhythmogenic disease driven by myocardial scarring

■ GENETIC BASIS OF ACM

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is predominantly inherited in an autosomal dominant manner and is characterised by marked genetic heterogeneity, incomplete penetrance, and variable phenotypic expression. To date, more than sixteen genes have been implicated in ACM, and mutated variants in these genes can produce a wide spectrum of clinical manifestation, affecting predominantly the right ventricular, the left ventricular, or both in biventricular forms of the disease [17].

The genes most strongly associated with ACM encode desmosomal proteins including, Plakophilin-2 (PKP2), Desmoplakin (DSP), Desmoglein-2 (DSG2), Desmocollin-2 (DSC2), and Plakoglobin (JUP). Mutation affecting these proteins weaken the structural integrity of intercellular junctions, predisposing cardiomyocytes to mechanical uncoupling, injury, and subsequent fibrotic or fibro-fatty replacement [17, 18]. Non-desmosomal genes have also been implicated, such as those in Transmembrane protein 43 (TMEM43), Phospholamban (PLN), and Lamin A/C (LMNA). PLN mutated variants are particularly noteworthy because they are closely associated with arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy (ALVC), severe arrhythmias, and increased risk of sudden cardiac death (SCD), reflecting the central role of phospholamban in calcium-handling regulation within cardiomyocytes [19, 20].

Emerging genotype-phenotype correlations have further refined our understanding of ACM. For example, DSP variants are now recognised to cause an early-onset form of desmoplakin cardiomyopathy characterised by episodic myocardial injury, progressive left ventricular fibrosis, systolic impairment, and a heightened risk of malignant ventricular arrhythmias [21].

A clear understanding of the genetic basis of ACM is therefore essential for accurate diagnosis, improved risk stratification, and tailored clinical management across the heterogeneous phenotypic spectrum of the ACM.

■ PATHOGENESIS

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is most commonly caused by pathogenic variants in desmosomal genes such as PKP2, DSG2, DSP, JUP, and DSC2, which impair

mechanical coupling at the intercalated disc and destabilise myocyte – myocyte adhesion [22, 23]. Loss of intercellular adhesion renders cardiomyocytes vulnerable to detachment and death, particularly under mechanical stress, leading to focal myocyte loss that is gradually replaced by fibrosis and adipose tissue (fibrofatty replacement) [24, 25].

At a molecular level, desmosomal dysfunction alters intracellular signalling. Experimental and translational studies show redistribution of plakoglobin from cell junctions, suppression of canonical Wnt/ β -catenin signalling, and activation of the Hippo pathway, changes that promote adipogenic differentiation of resident progenitor cells and fibroblast-to-myofibroblast transformation, thereby favouring fibrofatty remodelling [24, 26]. Activation of transforming-growth-factor- β (TGF- β) signalling has likewise been implicated in the development of myocardial fibrosis within the affected myocardial tissue [27]. Cardiomyocyte injury also triggers a local innate immune response: dying myocytes release damage-associated molecular patterns that recruit macrophages and lymphocytes, generating inflammation that accompanies, and may accelerate structural remodelling in many patients [28]. Electrical remodelling represents a further key component of ACM pathophysiology. Reduced expression or mislocalization of connexin-43 (Cx43) gap-junctional proteins and diminished Nav1.5 sodium-channel density within diseased myocardium result in areas of slowed conduction and conduction block. Together with patchy scar tissue, these abnormalities provide a substrate for re-entrant ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death. [29,30] Collectively, these mechanical, molecular, inflammatory and electrical disturbances accounts for the characteristic pattern of focal fibrofatty replacement and the heightened risk of malignant ventricular arrhythmias observed in ACM. They also highlight several potential therapeutic targets, including mechanical stabilisation, anti-inflammatory interventions, modulations of Wnt/Hippo/TGF- β -catenin signalling, and preservation of gap-junction and sodium-channel function, that remain the focus of ongoing research [24, 26, 29].

■ HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

Pathological examination in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) typically shows myocyte loss (atrophy) with fibrofatty replacement, most prominently affecting the right-ventricular free wall. This process usually begins in the subepicardial and mid-myocardial layers and may progress to transmural fibrosis in advanced stages of the disease [31, 32]. Epidemiological and mechanistic studies indicate that strenuous, high-intensity endurance exercise accelerates disease penetrance and progression in genetically susceptible individuals by increasing ventricular load and imposing greater mechanical stress on compromised desmosomal junctions. This exacerbates myocyte detachment and promotes fibrofatty remodelling [11, 12]. Clinically, ARVC most often presents in the late adolescence or early adulthood; however, paediatric-onset cases are now increasingly recognised and may manifest with malignant arrhythmias or early ventricular dysfunction. These observations emphasise the importance of early family screening in affected families [33]. A positive family history of ARVC or sudden death can provide an important diagnostic clue, but inheritance is characterised by incomplete penetrance and variable expressivity. As a result, many genotype-positive relatives remain asymptomatic for prolonged periods or demonstrate only subtle abnormalities on imaging or ECG, complicating both screening and clinical counselling [34, 35].

■ DIAGNOSTIC CRITERIA

The diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) have evolved progressively in parallel with advances in our understanding of its genetic basis, imaging modalities, and heterogeneous clinical presentations. The 1994 International Task Force (ITF) criteria defined ACM principally through global or regional right-ventricular dysfunction, structural abnormalities detected on imaging, histological assessment of endomyocardial biopsy samples, electrocardiographic depolarization and repolarization abnormalities, documented arrhythmias, and family history. A diagnosis required a combination of major and minor criteria [36]. Although this framework provided high specificity for classic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, it showed limited sensitivity for detecting early disease, and familial cases [3, 37]. In 2010, the ITF criteria were revised to include quantitative RV imaging thresholds and standardized histomorphometric parameters, improving diagnostic sensitivity while preserving specificity. Genetic testing for desmosomal variants was formally included within the family history category, and refinements were made to the definitions of ECG abnormalities and ventricular arrhythmias. However, the 2010 revision remained constrained by its inability to diagnose the broader phenotypic spectrum of the arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM), particularly left-sided variants, and by the lack of structural characterization findings obtained through cardiac magnetic resonance (CMR) including late gadolinium enhancement (LGE) [16]. A major conceptual and practical advancement occurred with the introduction of the 2020 Padua Criteria, which recognized ACM as a spectrum of disorder comprising right-dominant, biventricular, and left-dominant phenotypes. The Padua framework introduced six diagnostic domains: ventricular morpho-functional abnormalities; structural myocardial abnormalities (with LGE on CMR as a key marker); ECG depolarisation and repolarization abnormalities; ventricular arrhythmia morphology, and family or genetic history. This approach enabled comprehensive assessment of both ventricles and improved recognition of non-classic presentations [38]. Morphological and functional abnormalities may be evaluated by echocardiography, CMR, or angiography, while structural myocardial abnormalities are best characterized using CMR [38]. Importantly, the incorporation of LGE as a major diagnostic feature, together with more refined classification of arrhythmia patterns, such as left bundle branch block morphology ventricular tachycardia, represented significant diagnostic progress [3, 16, 39–41]. Further refinements were introduced by the European Task Force in 2023–2024, including recognition of ring-like subepicardial or mid-wall LGE affecting three or more left ventricular segments as a major criterion [36]. Low QRS voltage in the limb leads (<0.5 mV) is recognized as a supportive electrocardiographic finding, reflecting diffuse myocardial fibrosis, particularly in left-dominant ACM [41]. The revision emphasized the importance of genetic confirmation, particularly for suspected arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy (AVLC), and supported a multiparametric diagnostic strategy integrating imaging, ECG findings, electro-anatomical biopsy mapping, arrhythmic profiles, and molecular genetic assessment [42]. Collectively, recent diagnostic frameworks represent a clear shift away from the earlier right-ventricle centred model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) towards a phenotype-inclusive conception of ACM that explicitly recognises right-dominant, biventricular and left-dominant variants. The 2020 "Padua" criteria formalised this broader perspective by introducing phenotype-specific rules, incorporating CMR tissue characterisation for left-sided disease, and

clarifying how imaging and genetics should be applied to diagnose atypical presentations. Recent international task force and consensus updates have further refined diagnostic thresholds and encouraged genotype-informed interpretation following systematic gene-curation frameworks. Together, these developments have improved diagnostic sensitivity, particularly for left-sided and biventricular phenotypes, and enhanced clinicians' ability to capture the full clinical and prognostic spectrum of ACM [6–8, 41].

■ IMAGING AND DIAGNOSTIC MODALITIES

Imaging plays a central role in the diagnosis, phenotypic assessment, and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), now encompassed within the broader entity of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). As ACM is characterised by progressive fibrofatty myocardial replacement and electrical instability, it often presents with subtle or heterogeneous structural abnormalities. Multimodal imaging is therefore essential for early and accurate detection. Both traditional and advanced imaging techniques enable identification of key features, including regional wall motion abnormalities, chamber enlargement, and myocardial fibrosis, that contribute to meeting diagnostic criteria and predicting arrhythmic risk [10, 43]. Transthoracic echocardiography remains the first-line modality owing to its accessibility and real-time assessment of cardiac morphology and function [44]. In ACM, echocardiography may reveal right ventricular (RV) dilatation, global or regional hypokinesia, and aneurysmal segments. In biventricular or left-dominant phenotypes of ACM, left ventricular (LV) involvement may also be evident, particularly with the use of speckle-tracking and deformation imaging. Advanced echocardiographic techniques such as longitudinal strain imaging are increasingly valuable for detecting early LV mechanical dysfunction before structural abnormalities become apparent on conventional imaging [45]. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is regarded as the gold standard imaging modality in ACM, offering superior tissue characterization and quantitative assessment of both ventricles. It provides detailed anatomical visualization, allows accurate analysis of RV and LV wall motion abnormalities, and facilitates accurate measurement of ventricular volumes and systolic function. Crucially, CMR enables detection of late gadolinium enhancement (LGE), a key marker of myocardial fibrosis strongly associated with arrhythmic risk. LGE typically involves the subepicardial and mid-myocardial layers, particularly in the inferolateral LV wall, and its degree can guide risk stratification and management. Newer parametric mapping techniques, including native T1 and extracellular volume (ECV) quantification, further enhance sensitivity for detecting diffuse fibrosis. T2-weighted imaging is valuable for identifying myocardial oedema, reflecting inflammatory activity. These advanced tissue-level insights underpin several 2020 Padua diagnostic criteria and are critical for distinguishing ACM from phenotypically similar disorders such as dilated cardiomyopathy, myocarditis, and cardiac sarcoidosis [46]. Cardiac computed tomography (CT) is a useful non-invasive imaging modality, particularly in patients unable to undergo cardiac magnetic resonance (CMR) imaging or those with suboptimal echocardiographic windows. Although limited in tissue characterisation relative to CMR, cardiac CT offers excellent spatial resolution and precise quantification of ventricular wall thickness, chamber size and coronary anatomy. Cardiac CT contributes to differentiation between ischemic and non-ischemic cardiomyopathies, viability assessment before revascularisation, planning for cardiac resynchronisation therapy (CRT) through delineation of the coronary venous system and myocardial scar

and pre-procedural planning for atrial fibrillation ablation through visualisation of pulmonary veins, left atrial anatomy, and detection of left atrial appendage thrombus. It is also useful in post treatment monitoring, evaluation of complications after atrial ablation or ventricular assist device implantation, and surveillance for cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients [47]. Electroanatomical voltage mapping (EAM), an invasive tool, offers high-resolution three-dimensional maps of myocardial voltage and identifies low-voltage regions corresponding to myocardial scar or fibrofatty replacement [48, 49]. By delineating arrhythmogenic substrates, EAM guides catheter ablation of ventricular tachycardia using targeted radiofrequency lesions to interrupt re-entrant circuits within low voltage zones [50]. Recent evidence suggests a diagnostic role for EAM in early or borderline cardiomyopathy: in cases where non-invasive imaging is inconclusive, abnormal EAM findings have identified early ACM not detected by MRI or echocardiography [49]. Consequently, EAM not only guides ablation, but may improve diagnostic sensitivity in equivocal cases [48, 49]. Although not routinely used for ACM diagnosis, nuclear imaging modalities such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) assist in excluding inflammatory cardiomyopathies that mimic ACM. For example, 18F-FDG PET combined with CT or MRI can confirm active inflammation in cardiac sarcoidosis and refine differential diagnosis when overlapping pathologies are suspected. Hybrid PET/MRI, which integrates metabolic, structural, and tissue-characterisation data, can differentiate granulomatous inflammatory disease from non-inflammatory scar-based conditions such as ischemic heart disease, dilated cardiomyopathy, or ACM. Meta-analytic evidence demonstrates that PET/MRI offers superior pooled sensitivity and comparable specificity to PET/CT, enabling earlier detection of atypical or subtle disease and informing targeted therapy and follow-up strategies [51]. Endomyocardial biopsy (EMB), historically underused due to its invasive nature and the patchy myocardial involvement typical of ACM, has regained relevance with targeted approaches guided by imaging or electroanatomical mapping. Sampling from predilection sites such as the right ventricular outflow tract, apex, and sub tricuspid region, significantly improves diagnostic yield and reduce false negatives rates. These strategies have achieved histological confirmation in more than half of cases and provided diagnostic clues in over 85% in some series, with up to 43% of "at-risk" individuals reclassified to a definite diagnosis. EMB may also reveal concomitant inflammatory pathology in approximately 9–10% of cases, which can meaningfully influence management. Complication rates in experienced centres remain low, with major complications such as tamponade occurring in fewer than 1% of procedures. EMB is especially valuable in left-dominant or phenotypically ambiguous disease, where conventional Task Force criteria often lack sensitivity. Within modern diagnostic pathways, EMB is best viewed as a selective adjunctive investigation reserved for cases with high clinical suspicion or discordant non-invasive findings, performed in expert centres using guidance strategies that optimise diagnostic accuracy and safety [52–54]. In summary, diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy is optimally achieved through a multimodal strategy that integrates imaging with clinical assessment, electrocardiography, and genetic testing. CMR sits at the centre of this framework by providing gold-standard structural and tissue-level characterisation, including quantification of volumes and function, detection of LGE, and mapping indicators of fibrosis, oedema, or infiltration. Echocardiography remains indispensable as the most practical first-line tool and is

particularly useful for cascade screening among relatives. Advances in imaging, including parametric CMR mapping and myocardial deformation analysis, enable more precise phenotyping and improve risk stratification by detecting arrhythmogenic substrates such as focal LGE and diffuse fibrosis that extend beyond traditional metrics like left-ventricular ejection fraction. This integrated strategy underpins personalised management across the ACM spectrum, from initial evaluation to risk stratification and guidance of therapeutic interventions [46, 55–58].

■ PHENOTYPIC SPECTRUM

The phenotypic spectrum of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) comprises three major principal forms: right dominant (classic ARVC), left dominant (ALVC), and biventricular disease. Right-dominant ACM is characterised by fibrofatty replacement of the right ventricular free wall and typically presents with ventricular tachyarrhythmias and a heightened risk of sudden cardiac death. Left dominant ACM primarily affects the left ventricle, may manifest with myocarditis-like "hot-phase" inflammatory episodes and carries a greater tendency towards progressive heart failure, often mimicking inflammatory cardiomyopathies. Biventricular ACM exhibits combined right- and left-sided involvement and is frequently associated with more severe electrical instability and progressive impairment of ventricular function. In paediatric cohorts, the distribution of phenotypes resembles that observed in adults. In one multicentre paediatric study, right-dominant forms accounted for 46.1%, biventricular for 23.1% and left-dominant for 30.8% of cases. Pathogenic variants in desmosomal genes, particularly PKP2, DSG2, and JUP, are commonly implicated in ACM, while compound or digenic heterozygosity is associated with earlier disease onset and more extensive disease involvement, including greater propensity left-ventricular involvement. This phenotypic heterogeneity highlights the importance for genotype-phenotype correlation and advanced imaging, particularly CMR with tissue characterisation, in guiding accurate diagnosis and risk stratification [15, 16, 59–61].

■ CLINICAL PRESENTATION

The clinical presentation of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is highly variable and often evolves over time, ranging from asymptomatic genotype-positive relatives to life-threatening ventricular arrhythmias or progressive ventricular failure. Early manifestations commonly include palpitations, presyncope or syncope, and episodes of sustained ventricular tachycardia, frequently precipitated or unmasked by exercise or emotional stress. Sudden cardiac death (SCD) may be the initial presentation, particularly among young athletes [3, 6, 62].

Electrocardiographic abnormalities typically include T-wave inversion most prominently in the right precordial leads ventricular ectopy with a left bundle branch block (LBBB) morphology, and, less frequently, epsilon waves. These findings may evolve as the disease progresses. Epsilon waves, once considered characteristic of ARVC, are now understood to reflect more advanced disease and demonstrate limited sensitivity and significant inter-observer variability [3, 6, 63].

In left-dominant ACM (ALVC), recurrent myocarditis-like 'hot-phase' episodes have been increasingly recognised. These episodes are characterised by chest pain, ST-segment abnormalities, and troponin elevation in the context of unobstructed coronary

arteries, and are particularly associated with DSP and other non-PKP2 genotypes [64–66]. As the disease advances, biventricular involvement may lead to progressive systolic dysfunction and clinical heart-failure symptoms, including exertional dyspnoea, fatigue, and peripheral oedema [6, 67]. Given the substantial clinical overlap between ACM and other cardiomyopathies or inflammatory cardiac disorders, a high index of suspicion is required. Contemporary diagnostic strategies rely on cardiac magnetic resonance (CMR) with tissue characterisation, including LGE and scar quantification, and targeted genetic testing as core components of diagnostic evaluation and risk stratification, rather than optional adjuncts [6, 8, 68].

Several factors modify prognosis and should be assessed early. These include cumulative exercise exposure, which increases disease penetrance and arrhythmic risk; the presence and extent of myocardial scar/LGE on CMR; and high-risk genotypes such as TMEM43 p.S358L, PLN R14del, and specific DSP variants. Each of these independently influences arrhythmic risk and informs decisions regarding preventive and therapeutic strategies [6, 8, 11].

■ RISK STRATIFICATION FOR SUDDEN CARDIAC DEATH

Risk assessment in ACM is inherently multifactorial, requiring interpretation of structural, electrical, clinical, and genetic markers in combination rather than isolation. Risk stratification for sudden cardiac death (SCD) in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) remains a cornerstone of clinical management owing to the condition’s pronounced arrhythmogenic potential and phenotypic variability. Key predictors of SCD include a history of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, unexplained syncope, extensive fibrofatty myocardial replacement on imaging, and impaired ventricular function, particularly a left-ventricular ejection fraction below 45%. Cardiac magnetic resonance (CMR) plays a pivotal role in this process, with late gadolinium enhancement (LGE) serving as an established surrogate marker for an arrhythmogenic substrate. Genetic factors also contribute significantly to risk: variants in DSP, PLN, and TMEM43 are associated with earlier onset, greater arrhythmic propensity, and worse clinical outcomes. Additional risk modifiers include exercise-induced arrhythmias and male sex, both of which have been linked to increased SCD risk. Contemporary risk-assessment strategies now integrate clinical history, imaging findings, and genetic information into multiparametric risk calculators; however, expert-guided individualised evaluation remains essential given the complexity and heterogeneity of ACM. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD)

Table 2
Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Risk Factors	Category	Details
Sustained Ventricular tachycardia	Clinical history	Prior VT/VF events
Unexplained syncope	Clinical history	Suggests transient malignant arrhythmias
Fibrofatty replacement on CMR	Imaging	Extensive late gadolinium enhancement
Reduced LVEF (< 45%)	Ventricular function	Impaired pump function
DSP; PLN; TMEM43 mutations	Genetic	Associated with high-risk arrhythmias
Exercise-induced arrhythmias	Provocative factors	Triggered by physical exertion
Male sex	Demographic	Higher propensity for malignant arrhythmias

Table 3
Risk Stratification Categories and Management Strategies in Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Risk Level	Key Indicators	Management
High risk	– Prior sustained VT/VF – Unexplained arrhythmic syncope – Extensive LGE on CMR – LVEF < 45% – High-risk genotypes (TMEM43 p.S358L, PLN R14del, DSP truncating variants) – Frequent or complex ventricular arrhythmias	– ICD recommended – Close, frequent follow-up – Consider catheter ablation if recurrent VT – Optimise heart-failure therapy if LV dysfunction present
Intermediate risk	– NSVT – Exercise-induced arrhythmias – Borderline LV dysfunction (EF 45–50%) – Progressive T-wave inversion – Male sex – Family history of early SCD	– Case-by-case ICD decision – Yearly: CMR + Holter + ECG – Council on exercise limitation – Monitor for progression toward LV involvement
Low risk	– Genotype-positive / phenotype-negative – Mild or isolated ECG abnormalities – No LGE (no myocardial scar)	– No ICD – Routine follow-up (interval depends on genotype) – Avoid high-intensity exercise – Genetic counselling & family screening
Risk modifiers	Risk Modifying Features	Management
	– DSP-related "hot phase" myocarditis-like flares – High-intensity endurance exercise history – Elevated native T1 or ECV (diffuse fibrosis) – Multiple pathogenic or digenic variants	– Treat patient as one tier higher – Intensify follow-up frequency – Strict avoidance of high-intensity exercise – Serial CMR (LGE + T1/ECV progression)

therapy is recommended for secondary prevention and is selectively used for primary prevention in individuals identified as being at high risk. Regular re-evaluation is required, as disease progression can alter arrhythmic risk profiles over time [69, 70]. These elements must be synthesised to determine an individual patient’s overall arrhythmic risk and the potential need for ICD implantation.

■ **MANAGEMENT STRATEGIES**

Management of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) focuses on three simultaneous objectives: stratifying the risk of sudden cardiac death (SCD), suppressing ventricular arrhythmias, and preserving ventricular function. β -blockers are routinely employed as first-line therapy to reduce adrenergic stimulation. Implantable cardioverter–defibrillator (ICD) therapy remains the cornerstone for secondary prevention and is recommended for carefully selected individuals requiring primary prevention following individualised risk assessment. Typical indications include prior sustained ventricular tachyarrhythmias, unexplained syncope considered likely to be arrhythmic, a high predicted risk of life-threatening ventricular arrhythmia according to validated models, extensive myocardial scar or late-gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance (CMR), or possession of high-risk genotypes such as TMEM43 p.S358L, PLN R14del, or specific DSP variants [3, 71, 72]. Adjunctive antiarrhythmic therapy, most commonly sotalol or amiodarone, may be used to suppress ventricular ectopy, prevent recurrent sustained ventricular tachycardia (VT), and reduce ICD shock burden; drug choice is tailored to

ventricular function and co-morbidities [11, 71]. When medical therapy fails to control arrhythmia burden adequately, catheter ablation (endocardial and/or epicardial, substrate-guided) targeting re-entrant circuits within areas of fibrofatty scar can significantly reduce VT recurrence and ICD therapies. Nevertheless, arrhythmia recurrence remains common in advanced or biventricular disease, and repeat ablation procedures are frequently required [73, 74]. Heart-failure management follows guideline-directed medical therapy (GDMT) once systolic dysfunction emerges and may include β -blockers, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors or angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNi), mineralocorticoid receptor antagonists, and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in line with contemporary heart-failure guidelines [75]. Exercise counselling is essential: avoidance of high-intensity and endurance exercise is strongly recommended for genotype-positive individuals and patients with ACM, as regular intense exercise increases disease penetrance and arrhythmic risk [11, 12]. Genetic counselling and cascade testing of first-degree relatives enable early identification of mutation carriers and allow tailored surveillance and lifestyle guidance [71, 76]. For individuals with recurrent drug-refractory VT or progressive ventricular failure despite optimised medical and device therapy, durable mechanical circulatory support or orthotopic heart transplantation may be necessary. Published series suggest that post-transplant outcomes in ACM are generally favourable [77]. Optimal care requires a multidisciplinary team including specialists in clinical cardiology, electrophysiology, cardiac imaging, clinical genetics, and psychological support – to individualise management plans, guide shared decision-making regarding ICD implantation, determine the timing and strategy for catheter ablation, and reassess risk longitudinally as the phenotype evolves [67, 71].

■ CURRENT GAPS AND RESEARCH OPPORTUNITIES

Important diagnostic, therapeutic, and prognostic gaps continue to limit early detection and truly personalised care in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). The expanding phenotypic spectrum, including right-dominant ARVC, left-dominant ALVC, and biventricular disease complicates the application of legacy Task Force criteria and leaves many individuals with borderline or predominantly left-sided phenotypes, as well as their relatives, in diagnostic uncertainty [3, 6]. In risk prediction, although an individualised 5-year ventricular arrhythmia and sudden cardiac death (SCD) risk model has been developed for ARVC and externally validated across several cohorts, these tools were derived largely from right-dominant ARVC populations. They have not yet been validated across the broader ACM spectrum, particularly in ALVC or isolated left-ventricular disease. Consequently, clinicians currently lack a widely accepted and externally validated risk-prediction system that spans all ACM phenotypes, complicating decisions on primary-prevention ICD implantation and surveillance intensity in left-dominant disease [6].

From a therapeutic standpoint, management remains dominated by arrhythmia suppression via ICD therapy, antiarrhythmic medication, and catheter ablation, and by heart-failure treatments extrapolated from other cardiomyopathies. No approved disease-modifying therapy currently exists to halt or reverse fibrofatty myocardial replacement. Nevertheless, preclinical gene-replacement and gene-delivery strategies, including adeno-associated-virus (AAV)-mediated PKP2 replacement, have shown encouraging results in animal models. These approaches offer a plausible route towards genotype-directed disease modification, but they remain at the preclinical or early-translational

stage and require rigorous evaluation of safety, dosing, and delivery prior to clinical trials [70, 78, 79].

Consensus and guideline documents, including the 2019 HRS consensus, the 2020 Padua criteria, and subsequent expert reviews provide essential frameworks but differ in emphasis and operational detail regarding cascade screening, interpretation of CMR/LGE in ALVC, and management of myocarditis-like 'hot-phase' presentations. Such variability reinforces the need for harmonised, evidence-based protocols and prospective validation [6, 8, 64].

High-priority research opportunities therefore include: 1) multinational, prospective registries and natural-history studies that capture the full ACM phenotype spectrum (ARVC, ALVC, and biventricular disease) to support development of externally validated, phenotype-inclusive risk-stratification models; 2) translational programmes that progress promising genotype-targeted therapies such as PKP2 gene replacement from robust large-animal safety and dose-finding studies toward first-in-human trials; 3) identification of circulating biomarkers (proteomic, microRNA, inflammatory or immune signatures) and imaging biomarkers (quantitative CMR, T1/T2 mapping, LGE burden) that detect early myocardial injury, active inflammation, and evolving fibrotic substrate; and 4) development and prospective evaluation of artificial-intelligence and machine-learning tools capable of integrating multi-omics data with longitudinal imaging and ECG profiles to refine personalised risk scores and guide the timing of interventions [80–82].

Finally, translating these advances will require coordinated multidisciplinary networks involving basic scientists, imaging specialists, electrophysiologists, geneticists, and clinical trialists. Standardised data-sharing agreements, common data elements in registries, and the adoption of patient-centred endpoints such as arrhythmic events, LGE progression, and functional capacity will be crucial to enable rigorous and timely evaluation of emerging disease-modifying strategies[83, 84].

■ CONCLUSION

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetically associated myocardial disease consisting of right, left, and biventricular phenotypes, characterised by fibro-fatty myocardial replacement and a high risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Recent revisions to the Padua and European Task Force criteria have strengthened diagnostic accuracy by incorporating cardiac magnetic resonance (CMR) tissue-characterisation markers, refining ECG parameters, and adopting genotype-based disease classification. Variants in desmosomal and selected non-desmosomal genes account for the marked phenotypic heterogeneity of ACM and play an increasingly important role in contemporary risk stratification. Clinically, appreciation of the disease's natural history, including the inflammatory 'hot phase' and prolonged silent progression, requires vigilant longitudinal follow up to detect symptom exacerbation and prevent adverse events. Multimodal imaging, particularly CMR with parametric mapping, has become central to early detection, phenotypic assessment, and individualised decision-making regarding ICD implantation. Despite major advances in diagnostic pathways and risk-prediction models, disease-modifying therapies remain elusive. Future research should focus on genotype-specific risk validation, elucidation of key molecular mechanisms driving fibrofatty remodelling, and the development of targeted, mechanism-based interventions within a precision medicine framework.

REFERENCES

1. Varrenti M, Preda A, Frontera A, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Definition, Classification and Arrhythmic Risk Stratification. *J Clin Med*. 2024;13(2):456. doi: 10.3390/JCM13020456
2. Shah SN, Umapathi KK, Horenstein MS, Oliver TI. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *StatPearls*. Published online March 20, 2024. Accessed June 28, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470378/>
3. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2021;10(18):e021987. doi: 10.1161/JAHA.121.021987
4. Lie ØH, Chivulescu M, Rootwelt-Norberg C, et al. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Association With Exercise Exposure, Genetic Basis, and Prognosis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2021;10(8):e018680. doi: 10.1161/JAHA.120.018680
5. Mauriello A, Roma AS, Ascrizzi A, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: From Diagnosis to Risk Management. *J Clin Med*. 2024;13(7). doi: 10.3390/JCM13071835
6. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106–114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005
7. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
8. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007
9. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215. doi: 10.1136/HRT.71.3.215
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D). *Circulation*. 2010;121(13):1533. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827
11. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290–1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033
12. Prior D, La Gerche A. Exercise and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):547–555. doi: 10.1016/j.hlc.2019.12.007
13. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *European Heart Journal, Supplement*. 2023;25(SC):C144–C154. doi: 10.1093/EURHEARTJSUPP/SUAD017
14. Geva T. Imaging Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: An Incomplete Journey. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):996–998. doi: 10.1016/J.JACC.2015.01.005
15. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022;108(9):733–743. doi: 10.1136/HEARTJNL-2020-316944
16. Graziano F, Zorzi A, Cipriani A, et al. The 2020 “Padua Criteria” for Diagnosis and Phenotype Characterization of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2022;11(1):279. doi: 10.3390/JCM11010279
17. Karmouch J, Protonotarios A, Syrris P. Genetic basis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):276–281. doi: 10.1097/HCO.0000000000000509
18. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Practical Guide for Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1945–1948. doi: 10.1016/J.JACC.2013.01.073
19. Costa S, Cerrone M, Saguner AM, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: An in-depth look at molecular mechanisms and clinical correlates. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(7):395–402. doi: 10.1016/J.TCM.2020.07.006
20. Khan WJ, Asif M, Chaudhry HS, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy Associated With a Phospholamban Gene Mutation in a Young Female: A Case Report and Literature Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2023;13(4):21. doi: 10.55729/2000-9666.1174
21. 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):1872–1884. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934/SUPPL_FILE/CIRC_CIRCULATIONAHA-2019-044934_SUPP1.PDF
22. Saffitz JE. Editorial Desmosome Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Important Insight but Only Part of the Picture. Published online 2009. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.909366
23. Rampazzo A, Calore M, Van Hengel J, Van Roy F. Intercalated discs and arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(6):930–940. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000645
24. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116(7):2012–2021. doi: 10.1172/JCI27751
25. Fan X, Yang G, Duru F, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: from Preclinical Models to Genotype – phenotype Correlation and Pathophysiology. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(8):2683–2708. doi: 10.1007/S12015-023-10615-0/TABLES/5
26. Chen SN, Gurha P, Lombardi R, et al. The hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2014;114(3):454–468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302810
27. Fu M, Hu Y, Lan T, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):376. doi: 10.1038/s41392-022-01191-9
28. Meraviglia V, Alcalde M, Campuzano O, Bellin M. Inflammation in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Secondary Event or Active Driver? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:784715. doi: 10.3389/FCVM.2021.784715
29. Noorman M, Hakim S, Kessler E, et al. Remodeling of the cardiac sodium channel, Connexin43 and Plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;10(3):412. doi: 10.1016/J.HRTHM.2012.11.018
30. Van der Voorn SM, te Riele ASJM, Basso C, Calkins H, Remme CA, van Veen TAB. Arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathogenesis, pro-arrhythmic remodelling, and novel approaches for risk stratification and therapy. *Cardiovasc Res*. 2020;116(9):1571–1584. doi: 10.1093/CVR/CVAA084
31. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: Are they different diseases? *Circulation*. 1998;97(16):1571–1580. doi: 10.1161/01.CIR.97.16.1571

32. Odak M, Douedi S, Mararenko A, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: The Role of Genetics in Diagnosis, Management, and Screening. *Cardiol Res.* 2022;13(4):177. doi: 10.14740/CR1373
33. Roudijk RW, Verheul L, Bosman LP, et al. Clinical Characteristics and Follow-Up of Pediatric-Onset Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(3):306–318. doi: 10.1016/J.JACEP.2021.09.001
34. Quarta G, Muir A, Pantazis A, et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation.* 2011;123(23):2701–2709. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936
35. Te Riele ASJM, James CA, Calkins H, Tsatsopolou A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr.* 2021;9:750916. doi: 10.3389/FPED.2021.750916
36. Graziano F, Zorzi A, Ungaro S, et al. The 2023 European Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Historical Background and Review of Main Changes. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(9):348. doi: 10.31083/J.RCM2509348
37. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society. *Heart.* 1994;71(3):215–218. doi: 10.1136/HRT.71.3.215
38. Galizia MS, Attili AK, Truesdell WR, et al. Imaging Features of Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Radiographics.* 2024;44(4). doi: 10.1148/rg.230154
39. Shaikh T, Nguyen D, Dugal JK, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2025;12(2):71. doi: 10.3390/JCDD12020071
40. Graziano F, Zorzi A, Cipriani A, et al. New Diagnostic Approach to Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The Padua Criteria. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(10):335. doi: 10.31083/J.RCM2310335
41. Corrado D, Anastasakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol.* 2024;395:131447. doi: 10.1016/J.IJCARD.2023.131447
42. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, et al. Characteristics of Patients With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Combining Genetic and Histopathologic Findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(12):E009005. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009005
43. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):785–802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345
44. Grant MD, Mann RD, Kristenson SD, et al. Transthoracic Echocardiography: Beginner's Guide with Emphasis on Blind Spots as Identified with CT and MRI. *Radiographics.* 2021;41(4):1022. doi: 10.1148/RG.2021200142
45. Aneq MA, Engvall J, Brudin L, Nylander E. Evaluation of right and left ventricular function using speckle tracking echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their first degree relatives. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10(1):1–9. doi: 10.1186/1476-7120-10-37
46. Cipriani A, Mattesi G, Bariani R, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic perspectives. *Eur Radiol.* 2022;33(1):270. doi: 10.1007/S00330-022-08958-2
47. Kalisz K, Rajiah P. Computed tomography of cardiomyopathies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):539. doi: 10.21037/CDT.2017.09.07
48. Russo A Dello, Conti S, Al-Mohani G, et al. New Imaging Technologies To Characterize Arrhythmic Substrate. *J Atr Fibrillation.* 2014;7(4):1137. doi: 10.4022/JAFIB.1137
49. De Melo JF, Shabtaie SA, van Zyl M, Collins JD, Siontis KC. Case Report: Electroanatomic mapping as an early diagnostic tool in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1392186. doi: 10.3389/FCVM.2024.1392186
50. Tung R. Substrate Mapping in Ventricular Arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(4):657–663. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.009
51. Shen Y, Yang Y. Comparing the diagnostic performance of [18F]FDG PET/CT and [18F]FDG PET/MRI for detecting cardiac sarcoidosis: A meta-analysis. *Clin Imaging.* 2024;113:110248. doi: 10.1016/J.CLINIMAG.2024.110248
52. Casella M, Bergonti M, Russo A Dello, et al. Endomyocardial biopsy: The forgotten piece in the arrhythmogenic cardiomyopathy puzzle. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(19). doi: 10.1161/JAHA.121.021370
53. Paul M, Stypmann J, Gerss J, et al. Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A study analyzing 161 diagnostic procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1142–1148. doi: 10.1016/J.JCIN.2011.06.015
54. Maragna R, Trombara F, Frappampina A, et al. Endomyocardial biopsy: what future in arrhythmogenic right ventricular dysplasia diagnosis? *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement_2). doi: 10.1093/EHJCI/EHAA946.0748
55. Matusik PS, Mikrut K, Bryll A, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Diagnostics and Cardiovascular Risk Assessment. *Diagnostics.* 2025;15(2):178. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS15020178
56. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Moving Toward Precision Medicine - American College of Cardiology. Accessed August 14, 2025. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/21/07/57/2019-hrs-expert-consensus-statement-arrhythmogenic-cardiomyopathy>
57. Moharram MA, Lamberts RR, Whalley G, et al. Myocardial tissue characterisation using echocardiographic deformation imaging. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019;17(1):1–11. doi: 10.1186/S12947-019-0176-9
58. Parlati ALM, Nardi E, Marzano F, et al. Advancing Cardiovascular Diagnostics: The Expanding Role of CMR in Heart Failure and Cardiomyopathies. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(3):865. doi: 10.3390/JCM14030865
59. Kofeynikova O, Alekseeva D, Vershinina T, et al. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1216976. doi: 10.3389/FCVM.2023.1216976
60. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(6):533–542. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000288
61. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *EP Europace.* 2010;12(6):861–868. doi: 10.1093/EUROPACE/EUQ104
62. Maron BJ, Rowin EJ, Bonaventura J, et al. Commentary: Sudden death in competitive student-athletes with hypertrophic cardiomyopathy at a crossroads: Critical views on liberalizing return-to-play eligibility. *Heart Rhythm.* 2025;0(0). doi: 10.1016/j.hrthm.2025.06.014
63. Platonov PG, Svensson A. Epsilon Waves as an Extreme Form of Depolarization Delay: Focusing on the Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):17. doi: 10.2174/1573403X1666200810105029
64. 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/EUAA343
65. Flavia A, Torbey M, Alessandro Do Nascimento E, et al. ASILEIRADEC Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy-State of Art: From Genotype to Phenotype. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(1):20230035. doi: 10.36660/abchf.20230035

66. Choi NH, Cherny S, Berul CI, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy in Pediatric Patients: A Distinct, Underrecognized Cohort of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(11):e013114. doi: 10.1161/CIRCEP.124.013114
67. Zathar Z, Shah N, Desai N, Patel PA. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Current Updates and Future Challenges. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(6):208. doi: 10.31083/J.RCM2506208
68. Castrichini M, De Luca A, De Angelis G, et al. Magnetic Resonance Imaging Characterization and Clinical Outcomes of Dilated and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(19):1841–1851. doi: 10.1016/J.JACC.2024.02.041
69. Martini M, Rigato I, Masini M, et al. Risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: scoring or personalized medicine? *European Heart Journal Supplements.* 2025;27(Supplement_1):i36–i39. doi: 10.1093/EURHEARTJ/SUPP/SUAE098
70. Varrenti M, Bonvicini E, Milillo LF, et al. Arrhythmic Risk Stratification in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2025;15(9):1149. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS15091149
71. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, et al. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm.* 2024;21(10):e151–e252. doi: 10.1016/J.HRTHM.2024.05.018
72. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. Retracted and Republished: A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40(23):1850–1858. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ103
73. Fernandez-Armenta J, Soto-Iglesias D, Silva E, et al. Safety and Outcomes of Ventricular Tachycardia Substrate Ablation During Sinus Rhythm: A Prospective Multicenter Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(11):1435–1448. doi: 10.1016/J.JACEP.2020.07.028
74. Liang E, Wu L, Fan S, et al. Catheter ablation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy ventricular tachycardia: 18-year experience in 284 patients. *Europace.* 2020;22(5):806–812. doi: 10.1093/EUROPACE/EUAA046
75. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 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;145(18):E895–E1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
76. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J.* 2022;43(32):3053–3067. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAC235
77. Giuliano K, Scheel P, Etchill E, et al. Heart transplantation outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a contemporary national analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):988. doi: 10.1002/EHF2.13687
78. Kyriakopoulou E, Versteeg D, de Ruiter H, et al. Therapeutic efficacy of AAV-mediated restoration of PKP2 in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nature Cardiovascular Research* 2023 2:12. 2023;2(12):1262–1276. doi: 10.1038/s44161-023-00378-9
79. Wu I, Zeng A, Greer-Short A, et al. AAV9:PKP2 improves heart function and survival in a Pkp2-deficient mouse model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Communications Medicine.* 2024;4(1):38. doi: 10.1038/s43856-024-00450-w
80. Lteif C, Huang Y, Guerra LA, et al. Using Omics to Identify Novel Therapeutic Targets in Heart Failure. *Circ Genom Precis Med.* 2024;17(3):e004398. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004398
81. Ghanbari F, Joyce T, Lorenzoni V, et al. AI Cardiac MRI Scar Analysis Aids Prediction of Major Arrhythmic Events in the Multicenter DERIVATE Registry. *Radiology.* 2023;307(3). doi: 10.1148/RADIOL.222239
82. Jiménez-Jara C, Salas R, Díaz-Navarro R, et al. AI Applied to Cardiac Magnetic Resonance for Precision Medicine in Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(9):345. doi: 10.3390/JCDD12090345/S1
83. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, et al. Incidence, Predictors, and Success of Ventricular Tachycardia Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *American Journal of Cardiology.* 2020;125(5):803–811. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.026
84. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, et al. Clinical Presentation and Outcomes by Sex in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Findings from the North American ARVC Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(5):555–562. doi: 10.1111/JCE.12947



Суджаева О.А.

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

Клиническое применение стресс-эхокардиографии: точка зрения кардиолога

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.01.2026

Принята: 29.04.2026

Контакты: sujajeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен обзор литературы, посвященный неинвазивному методу диагностики – стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ). Освещены вопросы диагностических подходов, рекомендованных Руководством Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2024 года, которые используются для установления или исключения диагноза ишемической болезни сердца (ИБС), а также для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с уже установленным диагнозом. Отражены основные положения формирования ишемии миокарда при хронических коронарных синдромах (ХКС). Описаны показания и противопоказания для проведения нагрузочных стресс-тестов с учетом Консенсусного заявления Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по клиническому применению стресс-ЭхоКГ при ХКС и за пределами ИБС (2024 г.). Указаны основные виды нагрузочных агентов, используемых при проведении стресс-ЭхоКГ, протоколы их введения и методы оценки различных фенотипов ишемии миокарда. Кратко описаны возможности стресс-ЭхоКГ в диагностике сердечной недостаточности.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, визуализация, добутамин, нагрузочные тесты, ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, показания, противопоказания, стресс, частота сердечных сокращений, эхокардиография, перфузия, стратификация, физическая нагрузка

Sujayeva V.

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

Clinical Application of Stress Echocardiography: A Cardiologist's Point of View

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.01.2026

Accepted: 29.04.2026

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

The article provides a literature review on a noninvasive diagnostic method: stress echocardiography (stress-EchoCG). The issues of diagnostic approaches recommended by the Guidelines of the European Society of Cardiology in 2024, which are used to establish or exclude the diagnosis of coronary heart disease (CHD), as well as to stratify the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with already established diagnosis, are highlighted. The main provisions of myocardial ischemia formation in chronic coronary syndromes (CCS) are reflected. The indications and contraindications for stress tests are described, taking into account the consensus statement of the European Association for Cardiovascular Imaging on the clinical use of stress-EchoCG in CCS and beyond CHD (2024). The main types of stress agents used in stress-EchoCG, protocols for their administration and assessment methods for detecting different types of myocardial ischemia. The possibilities of stress-EchoCG in the diagnosis of heart failure are briefly described.

Keywords: coronary artery atherosclerosis, imaging, dobutamine, stress tests, myocardial ischemia, coronary heart disease, indications, contraindications, stress, heart rate, echocardiography, perfusion, stratification, physical loading

В 2024 году опубликовано обновленное Руководство Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС) [1]. Также в 2024 году опубликовано охватывающее широкий спектр вопросов диагностики Консенсусное заявление Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по клиническому применению стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) при ХКС и за пределами ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Суть обоих документов – доведение до широкого круга специалистов новых подходов в визуализации ишемии миокарда с учетом изменившейся парадигмы ее формирования и новых достижений в области ультразвуковой визуализации.

Последний упомянутый документ [2] охватывает целый ряд вопросов использования современных возможностей стресс-ЭхоКГ в кардиологии для объективизации ишемии миокарда, а также при заболеваниях, находящихся за пределами ИБС, т. е. при ишемии миокарда в отсутствие диагностически значимых стенозов коронарных артерий (КА) – INOCA, при сердечной недостаточности (CH) – для выявления



жизнеспособного миокарда, при гипертрофической кардиопатии (ГКМП), при клапанных пороках, у пациентов после трансплантации сердца при отторжении, при болезни Кавасаки, коронарных аномалиях, хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии и т. д. В рамках настоящей статьи считаем целесообразным отразить место стресс-ЭхоКГ при ИБС с учетом современных руководств [1, 2].

Согласно последнему Руководству ESC [1], «...ХКС – это ряд клинических проявлений или синдромов, возникающих из-за структурных и/или функциональных изменений, связанных с хроническими заболеваниями 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 напряжением, эмоциями или другим стрессом, и может проявляться стенокардией, другим дискомфортом в груди или одышкой, или протекать бессимптомно...». Данное определение отражает необходимость использования диагностических методов, позволяющих спровоцировать и объективизировать ишемию миокарда с учетом современных концепций ее развития.

Руководство ESC [1] предлагает поэтапный подход к использованию диагностических подходов у лиц с подозрением на ХКС:

- Шаг 1. Общая клиническая оценка, которая фокусируется на оценке симптомов и признаков ХКС, дифференциации несердечных причин боли в груди и исключении острого коронарного синдрома (ОКС). Требуется регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях (ЭКГ-12) в покое, выполнение основных анализов крови, а у отдельных лиц – рентгенографии грудной клетки и исследования функции легких. Этот диагностический поиск может провести врач общей практики.
- Шаг 2. Дальнейшее обследование, включая трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) в состоянии покоя – чтобы исключить дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и болезни клапанов сердца. После этого рекомендуется оценить клиническую вероятность обструктивной ИБС, чтобы отсрочить выполнение более детального обследования или принять решение о направлении на дальнейшее неинвазивное и инвазивное тестирование.
- Шаг 3. Диагностическое тестирование для установления диагноза ХКС и определения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Используются более высокотехнологичные, дорогостоящие инвазивные и неинвазивные методы обследования, включая стресс-тесты с разными агентами и способами визуализации.

Суммированные рекомендации по оценке, корректировке и переклассификации вероятности обструктивного атеросклеротического заболевания КА при первичном диагностическом обследовании лиц с подозрением на ХКС представлены в табл. 1.

Таким образом, современные диагностические алгоритмы включают различные визуализирующие методы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки и, соответственно, сферу применения (табл. 2).

Суммируя вышеизложенное, общий принцип построения диагностического алгоритма у лиц с подозрением на ХКС и у пациентов с установленным диагнозом – от более простого к более сложному как в способах нагрузки (от физических упражнений до фармакологических агентов), так и в методах визуализации (от ЭКГ-12 до ПЭТ). При этом всегда необходимо учитывать клинические особенности конкретного

Таблица 1
Рекомендации по оценке, корректировке и переклассификации вероятности обструктивного атеросклеротического заболевания КА при первичном диагностическом обследовании лиц с подозрением на ХКС (адаптировано по [1])

Table 1
Recommendations for evaluation, adjustment and reclassification of the probability of obstructive atherosclerotic CA disease during the initial diagnostic examination of subjects with suspected CCS (adapted from [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется предварительно оценить вероятность обструктивной эпикардиальной ИБС при использовании модели клинической вероятности, взвешенной по факторам риска (ФР)	I	B
Рекомендуется использовать дополнительные клинические данные (например, исследование периферических артерий, ЭКГ покоя, ТТЭхоКГ покоя, наличие сосудистых кальцификатов при ранее выполненных визуализирующих тестах) для корректировки оценки, полученной с помощью факторно-взвешенной модели	I	C
У лиц с очень низкой (<5%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС для отсрочки дальнейшей диагностики следует учитывать результаты тестов	IIa	B
У лиц с низкой (>5–15%) претестовой вероятностью обструктивной ИБС оценка коронарного кальциевого индекса (ККИ) должна рассматриваться для реклассификации и выявления большего количества лиц с очень низкой (<5%) взвешенной клинической вероятностью	IIa	B
У лиц с исходно низкой (>5–15%) вероятностью обструктивной ИБС ЭКГ с нагрузкой и выявление атеросклеротической болезни в некоронарных артериях можно рассмотреть для корректировки предварительного теста оценки вероятности	IIb	C
ТТЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется: – для измерения фракции выброса (ФВ) ЛЖ, объемов и диастолической функции; – для выявления региональных аномалий движения стенок; – для выявления некоронарных болезней сердца (например, гипертрофия, кардиомиопатия, пороки клапанов, перикардиальный выпот); – для оценки функции правого желудочка и систолического давления в легочной артерии (ДЛАСист); – для стратификации риска и выбора методов лечения	I	B
Магнитно-резонансная томография (МРТ), если таковая имеется, может рассматриваться как альтернативный визуализирующий тест у лиц с неубедительными результатами ТТЭхоКГ	IIb	C
ЭКГ с нагрузкой рекомендуется некоторым пациентам для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН), симптомов, аритмии, реакции артериального давления (АД) и риска событий	I	C
ЭКГ с нагрузкой можно рассматривать как альтернативный тест для подтверждения и исключения ИБС, если неинвазивные визуализирующие тесты недоступны	IIb	B
ЭКГ с нагрузкой можно рассмотреть для стратификации риска и выбора метода лечения	IIb	B
У лиц с низкой (>5–15%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС ЭКГ с нагрузкой может рассматриваться для выявления пациентов, у которых в дальнейшем тестирование можно отложить	IIb	C
ЭКГ с нагрузкой не рекомендуется для диагностики у пациентов с депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЭКГ покоя, блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) или у тех, кто лечится препаратами наперстянки	III	C
У лиц с низкой или умеренной (>5–50%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС тест с ФН с ЭКГ не рекомендуется для исключения ИБС, если компьютерная томографическая ангиография (КТА) коронарных артерий (КА) или функциональные визуализирующие тесты доступны	III	C
У лиц с подозрением на ХКС и низкой или умеренной (>5–50%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС КТА КА рекомендуется для диагностики обструктивной ИБС и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	I	A

Окончание таблицы 1

КТА КА рекомендуется лицам с низкой или умеренной (>5–50%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС для уточнения диагноза, если другой неинвазивный тест не является диагностически значимым/информативным	I	B
КТА КА не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73м ²), декомпенсированной СН, обширной коронарной кальцификацией, частым нерегулярным пульсом, тяжелым ожирением, неспособностью сотрудничать и выполнять команды с задержкой дыхания или любыми другими условиями, которые могут затруднить получение хорошего качества изображения	III	B
У лиц с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС стресс-ЭхоКГ рекомендуется для диагностики ишемии миокарда и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	I	B
Во время стресс-ЭхоКГ, когда ≥2 смежных сегментов миокарда не визуализируются, рекомендуется использовать имеющиеся в продаже контрастные вещества для внутривенного ультразвукового исследования (УЗИ) (микропузырьки) для улучшения точности диагностики	I	B
Во время стресс-ЭхоКГ оценка перфузии миокарда с использованием коммерчески доступных внутривенных ультразвуковых контрастных веществ (микропузырьков) рекомендуется для повышения точности диагностики и уточнения стратификации рисков	I	B
Во время стресс-ЭхоКГ доплер для оценки резерва кровотока в передней нисходящей коронарной артерии может рассматривать для улучшения стратификации риска помимо оценки движения стенок и для оценки микрососудистой функции	IIb	B
У лиц с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС стресс-ОФЭКТ или, предпочтительно, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) рекомендуют для: – диагностики и количественной оценки ишемии миокарда и/или рубца; – оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; – количественной оценки кровотока в миокарде (ПЭТ)	I	B
У пациентов, выбранных для ПЭТ или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), рекомендуется измерять ККИ на основе КТ грудной клетки без контрастирования для улучшения обнаружения как необструктивной, так и обструктивной ИБС	I	B
У лиц с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС стрессовая перфузионная МРТ рекомендуется для диагностики и количественной оценки сердечной недостаточности, ишемии и/или рубца и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	I	B

Таблица 2
Сравнительная характеристика неинвазивных тестов, используемых для первичного тестирования у лиц с подозрением на ХКС
Table 2
Comparative characteristics of noninvasive tests used for primary testing in subjects with suspected chronic coronary syndromes (CCS)

	Основная цель(и) визуализации при ХКС	Требования	Ограничения
Анатомическая визуализация			
КТА КА	Атеросклероз (обструктивный и необструктивный) в эпикардиальных КА	– Премедикация йодированным контрастным веществом: бета-блокаторы (БАБ) или ивабрадин для контроля ЧСС – Нитроглицерин для адекватной вазодилатации	Тяжелое нарушение функции почек, документированная аллергия на йодированный контраст, тахикардия, рефрактерная к БАБ, облучение (особенно у молодых женщин)
ОФЭКТ/КТ / ПЭТ/КТ	– Атеросклероз КА – ККИ	Радияция	Облучение (особенно молодые женщины)

Окончание таблицы 2

Функциональная визуализация			
Стресс-Эхо	ФВ ЛЖ и объемы		Плохое УЗ-окно при ЭхоКГ
	– Нарушения движения стенки – Перфузия миокарда – Резерв скорости коронарного потока	– Выполняется с использованием упражнений, добутина и вазодилаторов – Эхоконтраст используется для улучшения качества изображения и оценки перфузии	– Плохое УЗ-окно при ЭхоКГ – Противопоказания к стрессу
Анатомическая визуализация			
MPT	ФВ ЛЖ и объемы		– Металлические устройства, несовместимые с MPT – Сильная клаустрофобия
	ИМ	Парамагнитный контраст	– Металлические устройства, несовместимые с MPT – Сильная клаустрофобия – Гемодиализ
	Ишемия/кровоток	Вазодилаторный стресс + парамагнитный контраст	– Металлические устройства, несовместимые с CMR – Тяжелая клаустрофобия – Противопоказания к стрессорному гемодиализу
	Аномалии движения стенок	Инотропный стресс (добутамин)	– Металлические устройства, несовместимые с MPT – Тяжелая клаустрофобия – Противопоказания к воздействию стрессора
ОФЭКТ	– ФВЛЖ и объемы – Ишемия/жизнеспособность	– Вазодилатор или физическая нагрузка – Радиоактивный индикатор	Противопоказания к стрессорному облучению (особенно для молодых женщин)
ПЭТ	– ФВЛЖ – Ишемия/кровоток – Жизнеспособность	– Стресс-тест с вазодилаторами – Радиоактивный индикатор (13 N-аммиак, 15 O-вода, 82 Rb)	Противопоказания к стрессорному облучению (особенно для молодых женщин)

пациента, имеющиеся на местах технические возможности (не пренебрегая более простыми методами без обоснованной необходимости), а также индивидуальный опыт исследователей, который зачастую становится решающим в выборе диагностического метода (табл. 3).

До недавнего времени единственным общепринятым подходом при стресс-ЭхоКГ была оценка региональных нарушений подвижности стенок сердца. В современном протоколе ABCDE [2] оценка региональных нарушений подвижности стенок сердца остается основным этапом А, но одновременно может оцениваться и региональная перфузия с использованием ультразвуковых контрастных веществ.

На этапе В оцениваются диастолическая функция и легочные В-линии; на этапе С – сократительная способность левого желудочка и резерв преднагрузки с помощью объемной эхокардиографии; на этапе D – резерв скорости коронарного кровотока в ПМЖВ на основе доплеровского исследования; на этапе Е без визуализации – резерв частоты сердечных сокращений (ЧСС) на основе ЭКГ.

Таблица 3

Рекомендации по выбору первичных диагностических тестов у лиц с подозрением на ХКС (адаптировано по [1])

Table 3

Recommendations for the selection of primary diagnostic tests in subjects with suspected CCS (adapted from [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется выбрать первоначальный неинвазивный диагностический тест, основанный на предтестовой вероятности обструктивной ИБС и других характеристиках пациента, которые могут влиять на эффективность неинвазивных тестов, местный опыт и доступность	I	C
У симптомных пациентов, у которых предтестовая вероятность наличия обструктивной ИБС по данным клинической оценки $>5\%$, КТА КА или неинвазивная функциональная визуализация для выявления ишемии миокарда рекомендуется в качестве первоначального диагностического теста	I	B
Чтобы исключить обструктивную ИБС у лиц с низкой или умеренной ($>5-50\%$) предтестовой вероятностью, КТА КА рекомендуется в качестве предпочтительного диагностического метода	I	B
КТА КА рекомендуется лицам с низкой или умеренной ($>5-50\%$) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС, если функциональная визуализация не является диагностически значимой	I	B
Функциональная визуализация ишемии миокарда рекомендуется, если КТА КА показала неопределенное функциональное значение или не является диагностически значимой	I	B
У пациентов с известным промежуточным коронарным стенозом в проксимальном или среднем отделе коронарной артерии на КТА КА может быть рассмотрено определение фракционного резерва кровотока (FFR) на основе КТ	IIb	B
Первоначальная стратификация риска нежелательных явлений рекомендуется на основании базовой клинической оценки (например, возраст, ЭКГ, стенокардиальный порог, диабет, ХБП, ФВ ЛЖ)	I	B
Использование одного или нескольких из следующих результатов рекомендуется для выявления лиц с высоким риском нежелательных явлений: – ЭКГ с нагрузкой: оценка при тредмил-тесте Duke <-10; – стресс-ОФЭКТ или ПЭТ-перфузионная визуализация: площадь ишемии $\geq 10\%$ ЛЖ; – стресс-ЭхоКГ: ≥ 3 из 16 сегментов со стресс-индуцированными гипокинезами или акинезами; – стресс МРТ: ≥ 2 из 16 сегментов со стрессовыми дефектами перфузии или ≥ 3 дисфункциональных нарушений, вызванных добутамином; – КТА КА: стеноз ствола $\geq 50\%$, трехсосудистое заболевание со стенозом ≥ 70 или поражением двух сосудов со стенозом $\geq 70\%$, включая проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) или однососудистое заболевание проксимального отдела ПМЖВ со стенозом $\geq 70\%$ и FFR $\leq 0,8$	I	B
У лиц с высоким риском нежелательных явлений (независимо от симптомов) инвазивная коронароангиография (ИКАГ), дополненная инвазивными методами измерения коронарного давления (фракционный резерв коронарного кровотока – FFR или мгновенный резерв коронарного кровотока – iFR), когда это необходимо, рекомендуется с целью уточнения стратификации риска и улучшения симптомов и сердечно-сосудистых исходов путем реваскуляризации	I	A

Эти пять биомаркеров концептуально и методологически сходятся в протоколе ABCDE, что позволяет проводить всестороннюю стратификацию риска у пациентов с ХКС и значительно расширяет диагностическую ценность стресс-ЭхоКГ.

Стресс-тестирование может вызывать одни и те же клинические симптомы (стенокардическая боль и/или одышка) и изменения на ЭКГ (депрессия сегмента ST) в

двух различных патофизиологических сценариях: эпикардальная ИБС и ИБС в отсутствие обструктивных изменений КА (INOCA) [2].

Несмотря на имеющуюся доказательную базу относительно роли стресс-тестов в выявлении ХКС и оценке прогноза, в реальной клинической практике зачастую их значение недооценивается. Из-за бытующих ложных представлений об осложнениях при выполнении стресс-тестов и их малой информативности в сравнении с ИКАГ на практике стресс-тесты (в том числе и стресс-ЭхоКГ) пациентам не назначаются и не проводятся. Эти представления ошибочны и берут свое начало в прочно укоренившейся старой концепции стеноза КА в качестве доминирующей причины не только развития ИБС в широком понимании и стенокардии в частности, но и смерти. В этой связи хотелось бы сделать акцент на том, что выполнение нагрузочного тестирования является неотъемлемым компонентом диагностики ХКС/ИБС на всех этапах – от момента первичного установления диагноза и исключения некоронарных причин боли в грудной клетке до установления фенотипа формирования ишемии миокарда, а также для оценки прогноза.

Стресс-тесты также необходимы для оценки эффективности медикаментозной терапии, в том числе – в динамике, для оценки функциональной значимости стенозов КА и, соответственно, определения показаний и объемов прямой и непрямой реваскуляризации миокарда, их эффективности на этапах динамического наблюдения.

Стресс-тесты с ФН позволяют разработать индивидуализированные программы физических тренировок (ФТ) для кардиологических и кардиохирургических пациентов, ведь ФТ являются неотъемлемым компонентом современного ведения лиц с ХКС вне зависимости от фенотипа формирования ишемии миокарда. Врачебным искусством является выбор оптимального вида нагрузки (фармакологическая или физическая) и оптимального способа визуализации ишемии миокарда (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ, КТ, ОФЭКТ или ПЭТ) у каждого конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей и цели тестирования.

Общий протокол стресс-ЭхоКГ всегда должен учитывать невизуализационные данные, такие как симптомы, ЭКГ (ЧСС, аритмии, изменения сегмента ST) и реакция АД, которые следует контролировать на протяжении всего обследования. При проведении любых стресс-тестов всегда должна регистрироваться ЭКГ-12, поскольку явные ишемические изменения или аритмии являются диагностическим конечным результатом стресс-теста даже без нарушений сократимости миокарда.

Ишемические изменения на ЭКГ имеют прогностическое значение у пациентов с нормальной подвижностью стенок во время стресс-теста, позволяя выявить подгруппу пациентов с несколько повышенным риском последующего ИМ. Мониторирование ЭКГ-12 проводится исходно, на протяжении выполнения стресс-тестов и в восстановительном периоде. Другие вышеупомянутые способы визуализации используются в состоянии покоя, при средней и пиковой нагрузке, а также в период восстановления.

При стресс-ЭхоКГ все изображения сохраняются и анализируются в автономном режиме после проведения исследования, и обычно никаких измерений во время получения изображений не производится. Визуализация всегда начинается с ТТЭхоКГ в состоянии покоя для оценки акустического качества исследования, определения окон для стандартных проекций и исключения других причин, которые могли бы объяснить симптомы пациента (например, перикардальный выпот

при боли в груди). ТТЭхоКГ исключает противопоказания к стресс-тестированию, такие как острая ишемия миокарда, расслоение аорты или легочная эмболия. Изображения сохраняются в цифровом виде для отображения, интерпретации, составления отчетов или архивирования [2].

При выполнении стресс-тестов краеугольным камнем является соблюдение принципов безопасности нагрузочного тестирования. Также для повышения информативности тестирования необходимо достижение общепринятых критериев прекращения нагрузочных тестов. И те, и другие приведены в табл. 4.

При этом следует учитывать, что под «диагностическими критериями» понимают объективные критерии ишемии миокарда. Под «недиагностическими критериями» понимают критерии прекращения нагрузочных тестов по соображениям безопасности.

При стресс-тестах также можно опционально определять другие показатели, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной системы, физической работоспособности (ФРС) каждого индивидуума. Так, двойное произведение (ДП) представляет собой произведение ЧСС и САД и является показателем потребления кислорода миокардом, косвенно характеризующим индивидуальную ФРС.

При наличии значительных аритмий в состоянии покоя или недавней истории ФП или устойчивой ЖТ использование аритмогенных стрессоров, таких как добутамин, не рекомендуется и вазодилататоры являются более безопасным вариантом выбора в качестве фармакологического агента.

Таблица 4
Критерии прекращения нагрузочных тестов (адаптировано по [2])
Table 4
Stress test cessation criteria (adapted from [2])

Показатель	Диагностические критерии	Недиагностические критерии
>85% от целевого ЧСС ¹	+	
Максимальная мощность нагрузки	+	
Максимальная доза (препаратов)	+	
Появление новых зон нарушения локальной сократимости миокарда	+	
Очевидный положительный результат ЭКГ ²	+	
Сильная боль в груди	+	
Мышечное истощение (при физической нагрузке)		+
Невыносимые симптомы		+
Абсолютное систолическое артериальное давление (САД) >220 мм рт. ст.		+
Снижение САД >20 мм рт. ст. ³		+
Значительные аритмии ⁴		+

Примечания: ¹ 220 – возраст; ² депрессия сегмента ST >2 мм или элевация сегмента ST >1,5 мм при отсутствии зубца q в состоянии покоя; ³ во время стресс-теста снижение САД >20 мм рт. ст. является абсолютным показанием к прекращению теста при наличии других признаков ишемии и относительным показанием к прерыванию теста при отсутствии других признаков ишемии; ⁴ тахикардии – пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП), наджелудочковая тахикардия, неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и брадиаритмии (ЧСС <40 ударов в минуту или снижение ЧСС от состояния покоя до нагрузки более чем на 20% от исходного уровня, атриовентрикулярная (АВ) блокада ≥2-й степени).

Появление во время стресс-теста значительных наджелудочковых (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия или фибрилляция предсердий) или желудочковых аритмий (≥ 3 последовательных желудочковых экстрасистол) или АВ-блокады > 1 -й степени должно привести к прекращению теста.

Традиционно методика визуализации при стресс-ЭхоКГ включает двухмерную 2D-визуализацию с оценкой региональной подвижности стенок (regional wall motion – RWM) и объемов ЛЖ, ультразвуковое исследование легких (УЗИ) – для выявления В-линий и доплерографию (скорость кровотока в ПМЖВ).

УЗИ КА является дополнительным этапом, часто необходимым для улучшения информативности исследования и качества изображения. УЗИ брахиоцефальных артерий в состоянии покоя завершает оценку риска атеросклероза [2].

Оценка RWM ЛЖ проводится визуально по стандартным проекциям, главным образом по апикальным четырех-, двух- и трехкамерным проекциям, а также парастеральным изображениям по длинной и короткой оси. Апикальная трехкамерная проекция особенно важна, если в оценку RWM интегрированы перфузия на основе оценки продольной деформации (global longitudinal strain – GLS) и УЗИ с контрастными веществами (Ultrasound-enhancing agents –UCA).

Наиболее широко используется стандартная 16- или 17-сегментная модель с той же сегментарной системой оценки:

- нормо-/гиперкинезия = 1;
- гипокинезия (уменьшение систолического утолщения) – оценка 2;
- акинезия (отсутствие или незначительное утолщение) – оценка 3;
- дискинезия (растяжение с парадоксальным истончением и/или движением наружу во время систолы) – оценка 4.

Каждому сегменту присваивается определенная коронарная территория, хотя между территориями существуют значительные перекрытия [3].

Сегментарная подвижность стенки оценивается субъективно путем исследования утолщения миокарда и эндокардиальной экскурсии, когда эндокардиальный контур визуализируется как минимум на 50% длины сегмента.

Индекс оценки подвижности стенки (WMSI) рассчитывается как сумма оценок отдельных сегментов, деленная на количество визуализированных сегментов, и равен 1,0 в нормальном сердце (17 баллов / 17 сегментов = 1,0).

Характерным признаком транзиторной стресс-индуцированной ишемии миокарда является нарушение региональной подвижности стенки (RWMA), затрагивающее как минимум два смежных сегмента, с ухудшением сегментарной оценки как минимум на 1 балл [2].

Количественные измерения конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) зачастую не используются в качестве рутинной процедуры, поскольку они трудоемки и не очень воспроизводимы из-за ухудшения качества изображения во время стресс-теста, если не используются контрастные вещества [2].

Метод дисков требует двухплоскостных апикальных проекций, которые выполнимы и имеют хорошее качество у большинства, но не у всех пациентов.

Когда метод Симпсона невозможен, рекомендуется использовать апикальную одноплоскостную проекцию или даже, в неискаженных желудочках, простейший линейный метод [4]. КДО отражает резерв преднагрузки, КСО – сократительный



резерв. ФВ не следует рассматривать как показатель сократительной способности, и для эффективного использования ФВ в качестве диагностического параметра необходима одновременная оценка объемов ЛЖ [5].

Нормальная реакция при пиковой нагрузке – это снижение КСО по сравнению с исходным уровнем [6, 7]. Увеличение КСО ЛЖ $\geq 10\%$ во время нагрузки считается патологическим.

При наличии индуцируемой RWMA дилатация ЛЖ является признаком обширной ИБС и неблагоприятным прогностическим признаком [8]. При отсутствии выявляемой RWMA это признак глобальной дисфункции ЛЖ вследствие заболевания миокарда или тяжелой ИБС [9].

Оценка сократительной способности ЛЖ должна также включать измерение постнагрузки ЛЖ [10].

Оценка GLS также может дополнять ФВ для объективизации СН. В субэндокарде – слое миокарда, более подверженном ишемии – преобладают продольные волокна, и именно продольная функция вносит основной вклад в ударный объем. Поэтому продольная деформация (региональная или глобальная) снижается на ранних стадиях ишемии. Однако глобальная продольная деформация (GLS) не позволяет оценить деформацию при ЧСС > 100 – 110 ударов в минуту и может быть полезна только при применении низких доз добутамина, низкоинтенсивной ФН в положении лежа или вазодилататоров [2].

Объемы левого желудочка и по крайней мере один из производных индексов силы (САД/КСО), сердечный выброс (СВ) – ударный объем (УО) $\times$ ЧСС, сердечный резерв, мощность сердечного выброса (среднее АД $\times$ СВ/451) или мощность массы ($0,222 \times$ СВ $\times$ среднее АД / масса ЛЖ) могут быть полезны в дополнение к обязательной визуальной оценке индекса WMSI и ФВ в покое и при пиковой нагрузке.

Коронарный кровоток в среднедистальной части ПМЖВ визуализируется из нижнего парастернального продольного сечения и/или модифицированного трехкамерного сечения под контролем цветного доплеровского картирования кровотока [11].

Оценка резерва скорости коронарного кровотока (Coronary flow velocity reserve – CFVR) сочетается с одновременной оценкой RWMA. Скорость коронарного кровотока, определяемая с помощью импульсно-волновой доплерографии, имеет двухфазный характер: более низкий пик во время систолы и более высокий пик во время диастолы, когда внесосудистое сопротивление миокарда минимально. Настройки, специфичные для производителя, предварительно корректируются для оптимизации визуализации коронарного кровотока, а скорость цветного кровотока лучше всего устанавливается на уровне 20–30 см/с с отключенными фильтрами движения стенок. Объем выборки составляет ~ 5 мм при использовании взрослого многокамерного датчика или, при необходимости, педиатрического датчика с лучшим разрешением в ближнем поле интереса для визуализации ПМЖВ. При правильных настройках можно использовать практически любой датчик, хотя показатели успешности и качество изображения могут различаться [12]. Во время вазодилаторной нагрузки сигнал цветного доплеровского кровотока ярче и больше по сравнению с исходным уровнем. В результате сигнал легче получить и измерить во время нагрузки. Удобно начинать визуализацию даже при слабом и прерывистом сигнале, поскольку он станет сильнее и больше при пиковой вазодилаторной нагрузке.

Сигнал кровотока в ПМЖВ чаще нечитаем при ожирении, у женщин, при ЧСС в покое >80 ударов в минуту и при окклюзии ПМЖВ [13]. При ожирении качество может быть улучшено при использовании микропузырьковых контрастных препаратов [18].

Для определения CFVR наиболее часто используется вазодилататорная нагрузка с аденозином или дипиридамолом с показателем успешности >95%. Оценка CFVR также возможна с помощью кардиостимуляции, добутамина и ФН в полулежачем положении, но с возрастающей сложностью и снижающейся вероятностью успеха. При использовании микропузырьковых контрастных веществ с ультразвуком можно применять те же настройки, но механический индекс необходимо снизить до ~0,1–0,2. Показатель CFVR выражается как отношение пиковой гиперемической скорости потока к максимальной диастолической скорости потока в состоянии покоя, и значение >2,0 считается нормальным.

Для стресс-ЭхоКГ в качестве нагрузки используются ФН, добутамин, вазодилататоры (дипиридамолом или аденозин) и внешняя кардиостимуляция у пациентов с постоянными кардиостимуляторами, что позволяет подобрать наиболее подходящий тест для каждого пациента индивидуально. Противопоказания к использованию различных видов нагрузки при стресс-ЭхоКГ суммированы в табл. 5.

Все стрессовые агенты могут вызывать ишемию, будь то вследствие нарушений региональной сократимости миокарда или дефектов перфузии, и могут

Таблица 5
Противопоказания к проведению стресс-тестов с различными видами нагрузки (адаптировано по [2])
Table 5
Contraindications to stress tests with various types of loads (adapted from [2])

Состояние	Все	ФН	Добута-мин	Вазодила-таторы	Атро-пин
Острый коронарный синдром	+				
Острое расслоение аорты	+				
Острый миокардит	+				
Острый перикардит	+				
Острая легочная эмболия	+				
Неконтролируемые аритмии	+				
Неконтролируемая сердечная недостаточность	+				
Симптомный тяжелый анкилозирующий спондилит	+				
Неспособность к физическим упражнениям		+			
ЭКГ при субмаксимальной нагрузке		+			
Неоптимальное акустическое окно		+			
Высокий риск вирусного заражения		+			
САД в состоянии покоя >180 мм рт. ст.		+	+		
Градиент давления в выходном тракте ЛЖ (LVOTG) >30 мм рт. ст.			+		
Серьезные недавно выявленные аритмии			+		
Астма или терапия аминофиллином				+	
Брадиаритмия				+	
САД в состоянии покоя <80 мм рт. ст.				+	
Острая глаукома					+
Нелеченая задержка мочи					+



использоваться для оценки жизнеспособности миокарда и CFVR. ФН рекомендуется в качестве нагрузки первой линии при ИБС, а для применения за пределами ИБС в качестве агентов первой линии рекомендованы добутамин (для оценки жизнеспособности миокарда) или вазодилататор (для оценки CFVR), а также оба (вазодилататор или добутамин) – для оценки перфузии [14–16].

Физическая нагрузка – это единственный по-настоящему физиологический тест и, безусловно, самый безопасный. Он позволяет оценить симптомы, ФРС и гемодинамику, которые являются одновременно и важными прогностическими маркерами. Для стресс-ЭхоКГ предпочтительным методом является ФН в полулежащем положении, но в зависимости от имеющейся инфраструктуры могут быть использованы и другие формы ФН, а пиковая визуализация также вполне осуществима во время упражнений на беговой дорожке (тредмил) [17].

Когда получение изображений в пиковые моменты времени представляет собой технически сложную задачу, используется посленагрузочное сканирование, прошедшее всесторонние испытания. Модифицированные протоколы, адаптированные к индивидуальным характеристикам пациента, могут повысить эффективность выполнения упражнений. У стабильных пациентов с неизвестной ИБС прием антиишемических препаратов может быть прекращен для повышения диагностической чувствительности теста, однако полная отмена терапии может быть нецелесообразной или даже опасной в зависимости от типа пациента и типа терапии. Продолжающаяся антиишемическая терапия, и в частности БАБ, на момент тестирования снижает чувствительность стресс-ЭхоКГ, основанной на оценке RWMA, но не влияет на прогностическую ценность CFVR [14].

Некоторые пациенты не могут выполнять упражнения субмаксимальной или максимальной интенсивности или имеют противопоказания к ним. В этих случаях для диагностических и прогностических целей показано проведение фармакологического исследования с высокими дозами вазодилататоров. Основным механизмом ишемии, вызываемой ФН и добутамином, заключается в увеличении потребности миокарда в кислороде, а основным механизмом действия вазодилататоров – в снижении снабжения миокарда кислородом за счет горизонтального «обкрадывания» (при наличии коронарного коллатерального кровообращения) и вертикального «обкрадывания» (при критическом стенозе КА) [14]. При использовании высоких ишемических доз вазодилататоров, которые на 50% выше доз, исторически предлагаемых для радионуклидной перфузионной визуализации, чувствительность такая же, как при применении высоких доз добутамина или максимальной ФН [14].

Высокие дозы добутамина (до 40 мкг/кг/мин) могут быть дополнены одновременным введением атропина, до максимальной дозы 1 мг, для достижения целевой ЧСС. Для применения за пределами ИБС используются более низкие начальные (2,5 мкг/кг/мин) и пиковые (20 мкг/кг/мин) дозы с более длительными 5-минутными интервалами, дополнительным промежуточным интервалом 7,5 мкг/кг и без одновременного введения атропина [2, 14].

Дипиридамо́л применяется по протоколу высокой дозы (0,84 мг/кг в течение 6 минут, вводится вручную шприцем), без необходимости одновременного введения атропина или использования инфузионного насоса. Поскольку длительность действия дипиридамо́ла составляет несколько минут, обычно назначают блокатор аденозиновых рецепторов аминофиллин. Аминофиллин следует вводить медленно,

начиная с 70 мг в течение 1 минуты и до максимальной дозы 240 мг в течение 3 минут в виде медленного болюса, избегая быстрых инъекций, поскольку препарат потенциально аритмогенный [2].

При применении дипиридамола пик гиперемического и ишемического эффекта достигается через 1–6 минут после окончания инфузии, тогда как при применении аденозина пик вазодилатирующего эффекта достигается в конце инфузии. Поскольку период полураспада аденозина составляет всего несколько секунд, его действие быстро прекращается, и антидот обычно не требуется [2].

Регаденозон является селективным агонистом рецепторов A_{2a}, оказывающим воздействие на коронарную вазодилатацию и симпатическую стимуляцию. Он предотвращает или уменьшает нежелательные эффекты стимуляции рецепторов A₁, A_{2B} и A₃ (такие как одышка, бронхоспазм, головная боль и приливы). Регаденозон дороже других препаратов, но фиксированная болюсная доза упрощает рабочий процесс перфузионной визуализации [1].

Аденозин вводят с помощью инфузионного насоса в дозе 140 мкг/кг/мин с пошаговым увеличением (каждые 2 мин.) до 160 мкг/кг/мин до максимальной скорости введения 210 мкг/кг/мин, при этом общее максимальное время инфузии составляет 6 мин. [2].

Регаденозон вводят болюсно 0,4 мг в 5 мл раствора (без корректировки дозы в зависимости от веса) в течение 10 с., после чего следует промывание 5 мл физиологического раствора для обеспечения надлежащей доставки препарата. Оптимальное время для получения изображений перфузионной визуализации составляет 2–4 мин. после инфузии препарата. Инфузионный насос необходим для введения аденозина, в то время как дипиридамол и регаденозон вводятся с помощью ручного шприца [2].

Стимуляция является отличным вариантом для пациентов с постоянным электрокардиостимулятором (ЭКС), поскольку стресс-тест со стимуляцией может проводиться с помощью внешнего программирования (увеличение ЧСС на 10 ударов каждые 30 секунд) без необходимости ФН или внутривенного введения лекарственных препаратов для достижения целевой ЧСС. Однако постоянные ЭКС имеют запрограммированное развитие АВ-блокады при высокой ЧСС, поэтому может потребоваться взаимодействие со специалистом по программированию ЭКС. Стимуляция правого желудочка вызывает нарушения сократимости миокарда, что затрудняет диагностику, но более простая интерпретация пиковых изображений в режимах стимуляции AAI/DDD с физиологическим движением и утолщением межжелудочковой перегородки приводит к большей точности [19]. Стресс-тест со стимуляцией легко сочетается с оценкой CFVR с отличной эффективностью [20].

Были предложены более агрессивные протоколы для всех стрессовых факторов, включающие более высокие дозы атропина и добутамина, более быструю скорость инфузии вазодилататоров с добавлением атропина, измерение силы сжатия кисти, а также комбинированное фармакологическое и физическое тестирование или кардиостимуляцию. Агрессивные протоколы были разработаны для оптимизации диагностической точности обструктивной ИБС, однако диагностический акцент на легких формах заболевания не оправдан для стратификации исходов, данные о безопасности тестов, проводимых по этим протоколам, менее документированы, а пороговые значения, разработанные для таких параметров, как резерв ЧСС, отсутствуют [2].

Наилучшая оценка сократительного резерва левого желудочка достигается с помощью низких доз добутина, хотя низкая ФН и низкие дозы дипиридамола демонстрируют схожую точность в прогнозировании функционального восстановления после реваскуляризации. Вне ИБС сократительный резерв ЛЖ является важным параметром для прогнозирования лучшего функционального восстановления левого желудочка при оптимальной медикаментозной терапии при СН [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс-тесты являются неотъемлемой частью современного ведения пациентов с широким спектром кардиологических заболеваний. К сожалению, их важность в реальной клинической практике недооценивается. Благодаря укоренившимся взглядам для объективизации наличия ИБС используется ИКАГ, которая дает представление о наличии анатомических изменений КА, но не позволяет выявлять другие механизмы формирования ишемии миокарда (микровазкулярная дисфункция, коронарный вазоспазм или их сочетание), которые могут и должны устанавливаться для успешного лечения пациентов с ХКС в соответствии с современной парадигмой. Соблюдение протоколов проведения нагрузочных тестов с определением показаний и противопоказаний делает их использование безопасным и эффективным. По мере развития технологий, позволяющих использовать высокую частоту кадров во время стресс-теста, объемная ЭхоКГ станет рутинной процедурой с получением трехмерных изображений в режиме реального времени. Искусственный интеллект позволяет проводить независимую от оператора, без щелчков мышью оценку объемов левого желудочка по двухмерным изображениям и полуавтоматическую количественную оценку объемов левого желудочка, что также открывает новые горизонты по использованию методики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., Rossello X., Adamo M., Ainslie J., Banning A.P., Budaj A., Buechel R.R., Chiariello G.A., Chieffo A., Christodorescu R.M., Deaton C., Doenst T., Jones H.W., Kunadian V., Mehilli J., Milojevic M., Piek J.J., Pugliese F., Rubboli A., Semb A.G., Senior R., Ten Berg J.M., Van Belle E., Van Craenenbroeck E.M., Vidal-Perez R., Winther S.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415–3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;46(16):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079. PMID: 39210710.
2. Picano E., Pierard L., Peteiro J., Djordjevic-Dikic A., Sade L.E., Cortigiani L., Van De Heyning C.M., Celutkienė J., Gaibazzi N., Ciampi Q., Senior R., Neskovic A.N., Henein M. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2024;25(2):e65–e90. doi: 10.1093/ehjci/jead250. PMID: 37798126.
3. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afkalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the ASE and the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–70.
4. Torres M.A.R., Texeira T.F., Camarozano A.C., Bellagamba C.C.A., Quevedo N.M., Heidemann Junior A.I. et al. The value of a simplified approach to end-systolic volume measurement for assessment of LV contractile reserve during stress-echocardiography. *Int J Cardiov Imaging.* 2019;35:1019–26.
5. Celutkienė J., Plymen C.M., Flackshamp F.A., de Boer R.A., Grapsa J., Manka R. et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1615–33.
6. Bombardini T., Zagatina A., Ciampi Q., Arbucci R., Merlo P.M., Lowenstein Haber D.M. et al. Hemodynamic heterogeneity of reduced cardiac reserve unmasked by volumetric exercise echocardiography. *J Clin Med.* 2021;10:2906–13.
7. Turakhia M.P., McManus D.D., Whooley M.A., Schiller N.B. Increase in ESV after exercise independently predicts mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Eur Heart J.* 2009;30:2478–84.
8. Kataoka A., Scherrer-Crosbie M., Senior R., Garceau P., Valbuena S., Celutkienė J. et al. Transient ischemic dilatation during SE: an additional marker of significant myocardial ischemia. *Echocardiography.* 2016;33:1202–8.
9. Marwick T.H. Abnormal contractile reserve to exercise: a stress echocardiographic abnormality that may be associated with myocardial rather than coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:106–7.

10. Ikonomidis I., Tzortzis S., Paraskevaidis I., Triantafyllidi H., Papadopoulos C., Papadakis I. et al. Association of abnormal coronary microcirculatory function with impaired response of longitudinal left ventricular function during adenosine stress echocardiography in untreated hypertensive patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:1030–40.
11. Takeuchi M., Nakazono A. Coronary artery imaging with transthoracic Doppler echocardiography. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:63.
12. Schroder J., Prescott E. Doppler echocardiography assessment of coronary microvascular function in patients with angina and no obstructive CAD. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:723542.
13. Cortigiani L., Bovenzi F., Picano E. Clinical, hemodynamic, and functional variables affecting the success rate of coronary flow velocity reserve detection during vasodilator stress echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37:520–7.
14. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. et al. Stress echocardiography expert consensus statement – executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278–89.
15. Lancellotti P., Pellikka P.A., Budts W., Chaudhry F.A., Donal E., Dulgheru R. et al. The clinical use of stress echocardiography in non-Ischaemic heart disease: recommendations from the EACVI and the ASE. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1191–229.
16. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R. et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the ASE. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1–41.e8.
17. Peteiro J., Bouzas-Mosquera A., Estevez R., Pazos P., Piñeiro M., Castro-Beiras A. Head-to-head comparison of peak supine bicycle exercise echocardiography and treadmill exercise echocardiography at peak and post-exercise for the detection of CAD. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:319–26.
18. Senior R., Becher H., Monaghan M., Agati L., Zamorano J., Vanoverschelde J.L. et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the EACVI 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1205–1205af.
19. Płońska-Gościński E., Kasprzak J.D., Olędzki S., Rzućidło-Resil J., Gościński P., Kukulski T. et al. Polish SE registry (pol-STRESS registry) – a multicentre study. SE in Poland: numbers, settings, results, and complications. *Kardiologia Pol*. 2017;75:922–30.
20. Wierzbowska-Drabik K., Picano E., Cortigiani L., Kasprzak J.D. Comparison of coronary flow reserve feasibility in different stress echocardiography protocols: dobutamine, dipyridamole, exercise, and rapid pacing. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131:830–9.



Авдеева К.С.^{1,2}, Горбачевский А.В.¹, Петелина Т.И.¹ ✉, Енина Т.Н.¹,
Невмержицкий В.С.^{3,4}, Антюх К.Ю.³, Григоренко Е.А.⁴, Митьковская Н.П.⁴

¹ Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

³ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вклад мышечной дисфункции в развитие и прогрессирование кардио-рено-гепато-метаболического синдрома: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: изучение опубликованных научных исследований – К.С. Авдеева, Е.А. Григоренко; сбор научного материала для анализа, написание текста – А.В. Горбачевский, В.С. Невмержицкий, К.Ю. Антюх; анализ результатов клинических исследований с позиции доказательной медицины – Т.И. Петелина, Н.П. Митьковская; редактирование текста – Т.Н. Енина, Е.А. Григоренко.

Подана: 24.02.2026

Принята: 02.06.2026

Контакты: petelina@infarkta.net

Резюме

Введение. Метаболический синдром является одной из важнейших медико-социальных проблем системы здравоохранения и, согласно современным научным данным, представляет собой патологическое состояние, характеризующееся поражением сердца, печени и почек, а также метаболическими нарушениями, связанными с развитием инсулинорезистентности и неспецифического низкоинтенсивного воспаления. Скелетная мускулатура, составляющая 30–40% массы тела человека и на 85% обеспечивающая метаболизм глюкозы, играет ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и развитии инсулинорезистентности. Помимо сократительной функции и метаболизма глюкозы скелетные мышцы рассматриваются как эндокринный орган, регулирующий циркуляцию в крови миокинов, оказывающих воздействие на сердечно-сосудистую систему, печень, поджелудочную железу, жировую и костную ткани, головной мозг, в том числе опосредуя положительное воздействие физических упражнений на повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение активности воспаления. В современную концепцию кардио-рено-гепато-метаболического континуума не включена скелетная мускулатура, при этом дисфункция мышечной ткани играет ключевую роль в развитии как метаболического синдрома, так и саркопенического ожирения.

Цель. Поиск и систематический анализ оригинальных исследований, метаанализов, обзорных статей, освещающих проблему вклада мышечной дисфункции в патогенез кардио-рено-гепато-метаболического синдрома.

Материалы и методы. В работе использовались данные исследований, опубликованных в научных базах Medline, PubMed, Scopus, eLibrary. Ключевые слова и словосочетания, по которым проводился поиск: «метаболический синдром»,

«кардио-рено-гепато-метаболический континуум», «инсулинорезистентность», «низкоинтенсивное воспаление», «саркопеническое ожирение». Глубина поиска составила 5 лет, в представленный обзор вошли данные 52 публикаций.

Результаты. Снижение физической активности и мышечной силы может рассматриваться в качестве предиктора развития саркопении и саркопенического ожирения, а своевременную персонализированную модификацию образа жизни можно считать эффективным методом медицинской профилактики и лечения кардио-рено-гепато-метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, кардио-рено-гепато-метаболический континуум, инсулинорезистентность, низкоинтенсивное воспаление, саркопеническое ожирение

Avdeeva K.^{1,2}, Gorbachevskii A.¹, Petelina T.¹ ✉, Enina T.¹, Nevmerzhitskiy V.^{3,4}, Antyukh K.³, Grigorenko E.⁴, Mitkovskaya N.⁴

¹ Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Contribution of Muscle Dysfunction to the Occurrence and Progression of Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: review of published scientific studies – K. Avdeeva, E. Grigorenko; collection of scientific material for analysis, text writing – A. Gorbachevskii, V. Nevmerzhitskiy, K. Antyukh; analysis of clinical studies results from the standpoint of evidence-based medicine – T. Petelina, N. Mitkovskaya; text editing – T. Enina, E. Grigorenko.

Submitted: 24.02.2026

Accepted: 02.06.2026

Contacts: petelina@infarkta.net

Abstract

Introduction. Metabolic syndrome is one of the most important medical and social issues of the healthcare system and, according to modern scientific data, is a pathological condition characterized by multi-organ damage to the heart, liver and kidneys, as well as metabolic disorders associated with insulin resistance and nonspecific low-intensity inflammation. Skeletal muscles, which make up 30–40% of human body weight and provide 85% glucose metabolism, play a key role in the pathogenesis of metabolic syndrome and insulin resistance. In addition to contractile function and glucose metabolism, skeletal muscles are considered as an endocrine organ regulating the circulation of myokines in the blood, which can affect the cardiovascular system, liver, pancreas, adipose and bone tissues, and the brain, and, among other things, mediating beneficial effects of physical exercise on increasing tissue sensitivity to insulin and reducing inflammatory activity. Skeletal muscles are not included in the modern concept of the cardiac-renal-hepatic-metabolic

continuum, while muscle tissue dysfunction plays a key role in both metabolic syndrome and sarcopenic obesity.

Purpose. To search for and systematically analyze original studies, meta-analyses, and review articles highlighting the contribution of muscle dysfunction to the pathogenesis of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome.

Materials and methods. The work used data from published studies in scientific databases Medline, PubMed, Scopus, and eLibrary. Keywords and phrases used for the search: "metabolic syndrome", "cardio-reno-hepato-metabolic continuum", "insulin resistance", "low-intensity inflammation", and "sarcopenic obesity". The search depth was 5 years, and the review included data from 52 publications.

Results. Decreasing physical activity and muscle strength can serve as a predictor of sarcopenia and sarcopenic obesity, and timely personalized lifestyle modification is an effective method of medical prevention and treatment of cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, cardiovascular-renal-hepatic-metabolic continuum, insulin resistance, low-intensity inflammation, sarcopenic obesity

■ ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия [1]. Термин «метаболический синдром» был впервые использован немецкими учеными M. Henefeld и W. Leonhardt в 1980 году [1, 2]. При этом история изучения МС насчитывает более 100 лет: в 1922 году Г.Ф. Лангом была доказана патогенетическая связь между артериальной гипертензией (АГ), ожирением и нарушением углеводного обмена, а в 1988 году G.M. Reaven был научно обоснован вклад ИР в развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа и АГ [3, 4]. В 1989 году N.M. Kaplan назвал «зловещим квартетом» сочетание гипергликемии, АГ, гипертриглицеридемии и ожирения, которые легли в основу диагностических критериев МС, предложенных Всемирной организацией здравоохранения [5, 6]. В 1993 году L.M. Resnick высказал гипотезу, что АГ, ИР и гиперинсулинемия являются клиническими компонентами «генерализованного сердечно-сосудистого метаболического заболевания», но данная концепция на момент ее публикации не получила научного признания [7]. В 2009 году R.A. Defronzo была предложена модель «зловещего октета», в рамках которой в механизмах ИР важную роль, помимо α - и β -клеток поджелудочной железы, играли почки, печень, мышечная и жировая ткань, желудочно-кишечный тракт и головной мозг. Согласно гипотезе A.M. Freeman et al., все ткани, в которых есть инсулиновые рецепторы, могут стать инсулинорезистентными, но в первую очередь ИР развивается в печени, жировой ткани и скелетных мышцах [8, 9].

Одним из ключевых проявлений ИР считается ожирение, которое характеризуется не только патологическим увеличением количества жировой ткани и массы тела, но также развитием неспецифического воспаления и нейроэндокринной дисрегуляции. Khanna D. et al., Dobre M.Z. et al. рассматривали ожирение как хроническое вялотекущее или «метаболическое» воспаление, наличие которого во многом

объясняется способностью периваскулярной и эпикардальной жировой ткани секретировать в системный кровоток адипокины – биологически активные вещества, оказывающие воздействие на сосудистую стенку и миокард, регулирующие метаболизм глюкозы и липидов, воспалительные процессы и чувствительность к инсулину. В норме с участием некоторых адипокинов реализуется защитное противовоспалительное действие в ответ на повреждающий фактор. При ожирении и ИР жировая ткань синтезирует преимущественно адипокины с провоспалительными и проатерогенными свойствами [10–12].

Ремоделирование жировой ткани при ожирении включает увеличение размера и количества адипоцитов, инфильтрацию ткани иммунными клетками, гипоксию, накопление компонентов внеклеточного матрикса, развитие патологических изменений на уровне органелл (митохондрий и эндоплазматического ретикулаума) [13, 14]. Тесная связь нарушений жирового обмена, воспаления и метаболической дисфункции частично объясняет негативные влияния ожирения на возникновение и прогрессирование заболеваний сердца, почек и печени. Согласно заявлению Европейского кардиологического общества, две трети избыточной смертности, связанной с ожирением, приходится на ССЗ, при этом эктопическое накопление жира, окислительный стресс и воспаление также усугубляют повреждение печени и почек [15, 16].

В 2023 году Американской кардиологической ассоциацией была предложена концепция кардио-рено-метаболического синдрома, или континуума, как системного процесса, характеризующегося патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими факторами риска, хронической болезнью почек (ХБП), ССЗ, приводящими к полиорганной дисфункции [17]. Несмотря на то что данная концепция являлась прогрессивной для своего времени, она не отражала роли печени в развитии кардиометаболических нарушений, поэтому в 2025 году N. Theodorakis и M. Nikolaou предложили расширить данное понятие до кардио-рено-гепато-метаболического синдрома [18, 19].

В настоящее время МС определяется как хроническое, прогрессирующее при естественном течении патологическое состояние с повышенным кардио-рено-гепато-метаболическим риском и мультиорганным поражением, связанным с ожирением, АГ, нарушениями углеводного и липидного обмена, ХБП и жировой болезнью печени, возникновение которого обусловлено генетическими факторами, влиянием окружающей среды, развитием ИР и низкоинтенсивного неинфекционного воспаления [20].

Согласно расширенной патофизиологической модели кардио-рено-гепато-метаболического континуума, предложенной A.F. Godoy-Matos et al., патологические изменения при его формировании объединяются в 4 последовательных этапа: набор веса и дисфункция жировой ткани, метаболические нарушения, кардиометаболические болезни и ХБП, прогрессирующие кардио-рено-гепато-метаболические заболевания [21].

С учетом расширенного понимания механизмов ИР, ожирения и низкоинтенсивного воспаления не исключено, что со временем кардио-рено-гепато-метаболический континуум будет дополнен новыми патогенетическими звеньями, причем одним из таких элементов может стать скелетная мышечная ткань.

Согласно концепции кардио-рено-гепато-метаболического континуума, СД 2-го типа, ХБП, ожирение, ССЗ и метаболически ассоциированная болезнь печени



(МАЗБП) часто сосуществуют и синергически повышают общий сердечно-сосудистый риск [20, 21]. Между МАЗБП и компонентами кардио-рено-гепато-метаболического континуума существует зависимость доза – эффект, поскольку увеличение тяжести МАЗБП связано с более высокой частотой возникновения СД 2-го типа, ХБП и ССЗ. Вместе с тем распространенность, масштабы и исходы бремени данной полиморбидности остаются недостаточно изученными.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск и систематический анализ оригинальных исследований, метаанализов, обзорных статей, освещающих проблему вклада мышечной дисфункции в патогенез кардио-рено-гепато-метаболического синдрома.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологический подход включал в себя систематический анализ оригинальных исследований, метаанализов, обзорных статей, опубликованных в международных базах данных Medline, PubMed, Scopus, eLibrary, отражающих изучаемую проблему. Ключевые слова и словосочетания, по которым проводился поиск: «метаболический синдром», «кардио-рено-гепато-метаболический континуум», «инсулинорезистентность», «низкоинтенсивное воспаление», «саркопеническое ожирение». Глубина поиска составила 5 лет, в представленный обзор вошли данные 52 публикаций. Предпочтение отдавалось работам, в которых была представлена полная информация обо всех этапах исследования, предложены новые научные гипотезы и актуальные пути решения заявленной проблемы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Роль мышечной ткани в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома

Скелетные мышцы (СМ) – это ткань или орган, необходимые для передвижения, защиты и поддержки скелета, на долю которых приходится около 30% массы тела женщины и 40% массы тела мужчины, играющие важную роль в обмене веществ и терморегуляции [22]. СМ являются самым крупным по массе органом – регулятором гомеостаза, поскольку поглощают около 85% глюкозы в ответ на стимуляцию инсулином, опосредованную переносчиком глюкозы 4-го типа (GLUT4). Одной из ключевых причин развития ИР является снижение чувствительности СМ к инсулину, при этом ИР может проявиться за десятилетия до развития β -клеточной недостаточности и клинического дебюта СД 2-го типа [22–24].

Помимо осуществления сократительной функции и метаболизма глюкозы, СМ секретируют белки миокины, которые, действуя посредством аутокринных, паракринных и эндокринных механизмов, участвуют в регуляции обмена веществ, иммунном ответе и межорганном взаимодействии. Миокины способны оказывать влияние на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, печени, поджелудочной железы, жировой и костной ткани, головного мозга, а также опосредовать положительное воздействие на метаболические риски физических упражнений путем повышения чувствительности СМ к инсулину и снижения активности воспаления. Напротив, развитие ИР СМ приводит к нарушениям синтеза белка и поглощения

глюкозы, которые усугубляются дисфункцией митохондрий и накоплением липидов в миоцитах, а хроническое воспаление и снижение микрососудистой перфузии еще больше ограничивают доставку глюкозы и инсулина в СМ [25].

Хотя традиционно функционирование периферических СМ и жировой ткани рассматривалось как изолированные друг от друга процессы, между ними существует тесная связь, которая проявляется на анатомическом уровне тем, что мышечная ткань окружена жировой тканью, на физиологическом уровне – активным взаимодействием, включающим двунаправленные эндокринные, аутокринные и паракринные эффекты. Согласно утверждению Т.М. Barber et al., жировую ткань и СМ следует рассматривать не как две отдельные ткани, а в качестве единой «адипо-мышечной оси». Ключевые роли в функционировании данной оси играют внеклеточный матрикс (ВКМ) мышечной ткани и фиброадипогенные клетки-предшественники (ФАП). При саркопеническом ожирении снижение мышечной массы приводит к ухудшению метаболического статуса и развитию ИР, что, в свою очередь, еще больше нарушает мышечную функцию. Крайне важно, что адипо-мышечное соотношение может являться потенциально более значимым дискриптором ожирения, чем индекс массы тела, что смещает фокус в управлении ожирением с мероприятий по снижению веса на оптимизацию адипо-мышечного соотношения, поддержание и увеличение массы и функции СМ [26, 27].

Роль внеклеточного матрикса и фиброадипогенных клеток-предшественников в развитии воспаления и фиброза мышечной ткани

ВКМ представляет собой сложную сеть из коллагена, протеогликанов и других белков, которые создают благоприятную среду для регенерации мышц и обеспечивают передачу сократительной силы [28], являясь высокодинамичной структурой, которая окружает СМ и играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза мышц и окружающих тканей. На уровне мышцы как органа ВКМ состоит из эпимизия, перимизия и эндомизия, а на уровне клетки-миоцита – из коллагена, фибронектина, ламинина, эластина и протеогликанов, постоянно подвергаясь ремоделированию, которое регулируется тонким балансом скоординированной секреции и деградации ферментов, в первую очередь матриксных металлопротеиназ. Хотя в здоровых тканях активность металлопротеиназ обычно низкая, в поврежденных органах и тканях она повышается, что приводит к изменениям метаболизма ВКМ: замедлению регенерации мышечных волокон, снижению пролиферации миогенных клеток-предшественников, нарушениям процессов транскрипции в клетках и передачи сигналов через ВКМ, изменениям в его микро- и макроокружении, ремоделированию СМ, развитию ИР, лежащей в основе ожирения и СД 2-го типа. Перестройка ВКМ способна изменить физиологические эффекты инсулина, увеличивая физический барьер для его транспортировки и снижая его поступление в мышечные клетки, а также напрямую ингибируя действие инсулина путем нарушения передачи сигналов через интегрины. Таким образом, ремоделирование ВКМ может способствовать развитию ИР, которая, в свою очередь, усугубит нарушения в работе СМ [22, 29].

Генерация сокращения и его сила имеют решающее значение для функционирования СМ, причем на оба данных процесса влияет наличие ИР. Метаболическая дисфункция при ИР напрямую связана с биомеханической дисфункцией, поскольку развитие ИР повышает жесткость ВКМ и клеток СМ, снижая мышечную силу.



Накопление и дезинтеграция коллагеновых волокон в ВКМ при ИР в сочетании с аномальной экспрессией интегрин и дистрофина препятствуют эффективной передаче силы мышц, снижая сократительную способность СМ [30]. Ремоделирование ВКМ напрямую связано с развитием фиброзно-жировой дегенерации СМ. При фиброзе тканей происходит избыточное накопление компонентов ВКМ, особенно коллагена, что обусловлено либо их избыточной выработкой, либо изменениями в процессах деградации. В метаболически нормальных СМ паракринные факторы, синтезируемые фибробластами, способствуют дифференцировке сателлитных клеток, тогда как в патологических условиях нарушение регуляции фибробластов приводит к повышенному накоплению волокон в СМ и жировой ткани. Возникновение фиброза ограничивает пластичность мышечной ткани и приводит к потере функций СМ. Ключевую роль в увеличении мышечной массы и восстановлении мышц играют миогенные стволовые (сателлитные) клетки, которые регулируются ФАП [31, 32]. ФАП – это мультипотентные клетки-предшественники, расположенные в капиллярах и интерстициальных пространствах между миофибриллами СМ человека. Популяция клеток ФАП способна дифференцироваться либо в адипогенную, либо в миофибробластную линию, играя важную роль в поддержании гомеостаза и регенерации скелетных мышц, способствуя восстановлению тканей, экспрессируя ключевые миогенные и иммунные сигналы [33, 34]. В отличие от процесса регенерации в нормальных физиологических условиях, при метаболических заболеваниях ФАП способствуют накоплению в СМ фиброзной и жировой ткани, участвуя в патогенезе развития СД 2-го типа и ожирения [29, 31, 33].

Для пациентов с ожирением и СД 2-го типа характерно наличие неспецифического вялотекущего воспаления, при котором повышается уровень трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), многофункционального цитокина, вырабатываемого различными клетками крови и фибробластами. TGF- β активирует выработку и синтез коллагена, фибронектина и других белков ВКМ СМ [29]. Развитие фиброза характерно не только для СМ, но и для миокарда, при этом взаимоусиливающаяся механическая петля положительной обратной связи между активацией интегрин $\beta 1$ и мембранных ионных каналов Piezo1 приводит к формированию в сердечной мышце фенотипического переключения [35].

Адипокины, высвобождаемые из жировой ткани, способствуют пролиферации ФАП, аналогичным образом TGF- β контролирует пролиферацию и дифференцировку ФАП в фибробласты *in vitro*. И наоборот, ингибирование передачи сигналов TGF- β приводит к уменьшению количества ФАП и снижению отложения коллагена [33]. Важно отметить, что хроническое воспаление при ожирении смещает дифференцировку адипоцитов в сторону образования фибробластоподобных клеток и способствует избыточному отложению ВКМ, что приводит к развитию фиброза, причем ключевую роль в этом процессе играет TGF- β , направляющий дифференциацию жировых клеток-предшественников по миофибробластическому фенотипу. Ухудшение метаболизма усугубляется тем, что гипертрофированные адипоциты более восприимчивы к гипоксии, окислительному стрессу и выработке воспалительных цитокинов, что формирует своего рода порочный круг [10].

Эктопическое отложение внутримышечной жировой ткани (жировая дегенерация), которое развивается при ИР и СД 2-го типа, является признаком старения, связано со снижением физической работоспособности и коррелирует с риском

развития неблагоприятного исхода. ИР и СД 2-го типа способствуют повышению пассивной жесткости СМ у пожилых людей из-за чрезмерного накопления ВКМ в мышечных волокнах и вокруг них, а развитие саркопенического ожирения независимо от других факторов связано с увеличением жесткости артерий [36–38].

В совокупности опубликованные данные указывают на ключевую роль межтканевого взаимодействия СМ и жировой ткани в формировании ИР, что обосновывает необходимость поиска комплексных стратегий для коррекции метаболических нарушений при ожирении и СД 2-го типа [39].

Саркопеническое ожирение: не только ожирение, но и мышечная дисфункция

К факторам, способствующим широкой распространенности МС у пожилых лиц, относятся нарушение толерантности к глюкозе, хроническое воспаление, снижение физической активности, возрастное уменьшение мышечной массы (саркопения) и увеличение процентного содержания жировой ткани [40].

Саркопения – это гериатрический синдром с многофакторной этиологией, определяемый как снижение массы и функции СМ, распространенность которого увеличивается с возрастом, поскольку возрастная потеря мышечной массы и функций СМ часто сопровождается относительным или абсолютным увеличением количества жира в организме, способствуя возникновению саркопении [41]. Согласно данным Европейского консенсуса по определению и диагностике саркопении, помимо количества мышечной ткани, ключевым признаком саркопении является низкая мышечная сила и физическая работоспособность, что требует своевременного выявления и ранней диагностики данных нарушений [42, 43].

Сочетание малоподвижного образа жизни и неправильного питания, характерное для ожирения и СД 2-го типа, приводит к развитию саркопенического ожирения, которое представляет собой сочетание низкой мышечной массы и нарушений функций СМ с избыточным накоплением жировой ткани. К основным механизмам развития данного заболевания относятся: ИР, неспецифическое воспаление, сопровождающееся повышением содержания в крови таких биомаркеров, как С-реактивный белок, гомоцистеин, лептин, адипонектин, IL-6, и снижением уровня миокинов (миостатина, иризина, фактора роста фибробластов-21) [44, 45].

Однако на сегодня саркопеническое ожирение рассматривается не только как гериатрическое заболевание, поскольку способно развиваться у людей с ожирением в любой возрастной категории. Ожирение само по себе может приводить к потере мышечной массы и функций СМ. Международная группа экспертов Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), а также Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO) предлагают определять саркопеническое ожирение как сосуществование избыточного ожирения и низкой мышечной массы/функции. При этом, по мнению экспертов, помимо потери мышечной массы, необходимо учитывать функциональные параметры СМ (в первую очередь мышечную силу).

Саркопеническое ожирение может развиваться у людей среднего и молодого возраста с ожирением, что связано с наличием двунаправленного патогенного взаимодействия между накоплением висцерального жира, потерей мышечной массы и функций скелетных мышц, формированием негативных клинических взаимодействий между ожирением и саркопенией, которые приводят к синергически более

высокому риску возникновения метаболических заболеваний и функциональных нарушений по сравнению с риском, вызванным совокупностью каждого из данных состояний [41].

Тяжесть саркопении часто усугубляется наличием у пациента хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), таких как ССЗ, онкологическая патология, болезни бронхолегочной системы. С другой стороны, саркопения может привести к ожирению, ИР и хроническому воспалению, что повышает риск развития и прогрессирования ХНИЗ, ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает смертность населения [46]. Несмотря на экспериментальное назначение для лечения саркопении заместительной гормональной терапии тестостероном, а также агонистов рецепторов миостатина, ни один из применяемых лекарственных препаратов до сих пор официально не одобрен для клинического использования [47, 48]. С учетом отсутствия эффективных лекарственных средств ключевым методом лечения саркопенического ожирения является повышение физической активности, которое эффективно снижает ИР СМ, поскольку активные упражнения способствуют быстрому обновлению коллагена, ускорению расщепления структурных белков, снижению накопления липидов, уменьшению фиброза и воспаления. Также эффективны мультимодальные методы коррекции образа жизни, сочетающие силовые тренировки, ограничение калорийности рациона и прием пищевых добавок, демонстрирующие позитивные результаты в улучшении состава тела, мышечной функции и метаболического здоровья у людей с саркопеническим ожирением [30, 45, 49].

Фенотипы пациентов с высоким кардио-рено-гепато-метаболическим риском и их влияние на прогноз жизни

На сегодня убедительно доказано, что отдельные заболевания или их кластеры в рамках новой концепции кардио-рено-гепато-метаболического континуума влияют на кардиометаболический риск [50, 51]. В проспективном когортном исследовании NHANES (дизайн исследования представлен по адресу: www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm) было сделано 4 важных вывода:

- доля лиц с 2 и более заболеваниями, входящими в кардио-рено-гепато-метаболический континуум, за последнее десятилетие увеличилась на 38,9%, затронув в 2018 году 41,5 млн человек в США, при этом наибольший процентный рост наблюдался среди лиц, имеющих все 4 заболевания (т. е. ССЗ, МАЖБП, СД 2-го типа, ХБП). Сочетания МАЖБП и ожирения (22,4 млн, 23,0%), МАЖБП – ожирения – СД 2-го типа (4,9 млн, 5,1%) были наиболее распространенными фенотипами кардио-рено-гепато-метаболического континуума в США;
- бремя кардио-рено-гепато-метаболического синдрома непропорционально ложилось на нелатиноамериканских афроамериканцев и латиноамериканцев, лиц с низким и средним уровнем дохода, что подчеркивает необходимость интегрированных и целевых моделей оказания медицинской помощи с учетом социальных детерминант здоровья;
- у лиц с 3 и более компонентами кардио-рено-гепато-метаболического синдрома в долгосрочной перспективе наблюдалось 2–3-кратное увеличение риска смертности от всех причин по сравнению с лицами с 1–2 составляющими. С ростом бремени метаболических нарушений аналогичное ступенчатое увеличение отмечалось в отношении числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких

как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца и инсульт;

- фенотипы пациентов с кардио-рено-гепато-метаболическим синдромом оказывают неоднородное влияние на риск смертности, при этом наличие ХБП или СД 2-го типа является наиболее сильным прогностическим предиктором неблагоприятного исхода. Самый высокий риск смертности в популяции при наличии 2 составляющих кардио-рено-гепато-метаболического синдрома наблюдался у лиц с сочетанием СД 2-го типа – ХБП или МАЖБП – ХБП, при наличии 3 составляющих – в случае комбинации МАЖБП – СД 2-го типа – ХБП [52].

Данное исследование имело свои ограничения. Во-первых, в когорте NHANES отсутствовали данные о продольных сердечно-сосудистых исходах. С нашей точки зрения, в планируемых исследованиях целесообразно проанализировать время до развития сердечно-сосудистых конечных точек в рамках различных фенотипов кардио-рено-гепато-метаболического синдрома. Во-вторых, ковариаты образа жизни и социально-экономического положения, такие как курение и доход, были получены на основе самоотчетов и, следовательно, подвержены ошибкам памяти. Данные об употреблении алкоголя были неполными для всех участников исследования, что создает ограничения для постановки диагноза МАЖБП с учетом текущего критерия. В дальнейшем также необходимы исследования, которые позволят интегрировать концепцию кардио-рено-гепато-метаболического континуума в современные модели стратификации сердечно-сосудистого риска, и изучение того, улучшит ли это дискриминантную ценность при прогнозировании риска ССЗ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром является одной из важнейших медико-социальных проблем и, согласно современным научным данным, представляет собой патологическое состояние, характеризующееся высоким кардио-рено-гепато-метаболическим риском, поражением сердца, печени и почек, а также метаболическими нарушениями, связанными с развитием инсулинорезистентности и хронического неспецифического воспаления.

Скелетная мускулатура, составляющая 30–40% массы тела человека и на 85% обеспечивающая метаболизм глюкозы, на сегодня не является компонентом кардио-рено-гепато-метаболического континуума, хотя дисфункция мышечной ткани играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома и саркопенического ожирения. Несмотря на то что возможности современной фармакотерапии позволяют эффективно воздействовать на нарушения метаболизма глюкозы и липидов, лекарственные препараты не обладают эффектами миокинов – веществ, вырабатывающихся при сокращении мышц и физической активности, что, вероятно, является одной из причин роста заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний вследствие формирования кардио-рено-гепато-метаболического континуума. Снижение физической активности и мышечной силы может рассматриваться в качестве предиктора саркопении и саркопенического ожирения, а модификацию образа жизни можно полагать эффективным методом медицинской профилактики и лечения заболеваний, входящих в кардио-рено-гепато-метаболический континуум.

Расширенная синдромная модель кардио-рено-гепато-метаболического континуума ежегодно получает все большее клиническое обоснование, поскольку она потенциально может улучшить раннее выявление патогенетически важных нарушений, связанных с развитием инсулинорезистентности и хронического неспецифического воспаления, обеспечить своевременную медицинскую профилактику в когорте лиц, подверженных риску кардиометаболических заболеваний, а также улучшить клиническую стратификацию риска по сравнению с существующими международными рекомендациями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Y., et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
2. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Deutsch Ges Wes*. 1980;36:545–551.
3. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
4. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev.Med*. 1993;44:121–131. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001005
5. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–1520. doi: 10.1001/archinte.149.7.1514
6. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
7. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am. J. Hypertens*. 1996;6(4):1235–1345. doi: 10.1093/ajh/6.4s.123s
8. 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;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028
9. Freeman A.M., Acevedo L.A., Pennings N. Insulin Resistance. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023;17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839>
10. Dobre M.Z., Virgolici B., Timnea O. Key Roles of Brown, Subcutaneous, and Visceral Adipose Tissues in Obesity and Insulin Resistance. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2025;47(5):343. doi: 10.3390/cimb47050343
11. Kong Y., Yang H., Nie R., et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. *Mol Biomed*. 2025;6(1):25. doi: 10.1186/s43556-025-00264-9
12. Khanna D., Welch B.S., Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022; 20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076>
13. An S.M., Cho S.H., Yoon J.C. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes Metab. J*. 2023;47(5):595–611. doi: 10.4093/dmj.2023.0011
14. Nedogoda S.V., Tsygankova O.V. Overweight and obesity in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(15):6535. (In Russ.)
15. Koskinas K.C., Van Craenenbroeck E.M., Antoniadou C., et al. ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur. Heart J*. 2024;45(38):4063–4098. doi: 10.1093/eurheartj/ehae508
16. Cao X., Wang N., Yang M., et al. Lipid Accumulation and Insulin Resistance: Bridging Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2025;26(14):6962. doi: 10.3390/ijms26146962
17. Ndumele C.E., Neeland I.J., Tuttle K.R., et al. American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome. Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186
18. Antyukh K.Yu., Grigorenko E.A., Semenova N.V., et al. Hepatocardial continuum: cardiometabolic risks in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiology in Belarus*. 2025;17(1):22–35. (In Russ.)
19. Theodorakis N., Nikolou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. *Biomolecules*. 2025;15(2):213. doi: 10.3390/biom15020213
20. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Babenko A.Yu., et al. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(15):6533. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6533>
21. Godoy-Matos A.F., Valério C.M., Júnior W.S.S., et al. CARDIAL-MS (CArdio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome): a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 Jun 16;17(1):218. doi: 10.1186/s13098-025-01796-4
22. Aleksandrowicz R., Strączkowski M. Link between insulin resistance and skeletal muscle extracellular matrix remodeling. *Endocr.Connect*. 2023;12(5):e230023. doi: 10.1530/EC-23-0023
23. DeFronzo R.A., Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):157–163. doi: 10.2337/dc09-S302
24. Merz K.E., Thurmond D.C. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr. Physiol*. 2020;10(3):785–809. doi: 10.1002/cphy.c190029
25. Iglesias P. Muscle in Endocrinology: From Skeletal Muscle Hormone Regulation to Myokine Secretion and Its Implications in Endocrine-Metabolic Diseases. *J. Clin. Med*. 2025;14(13):4490. doi: 10.3390/jcm14134490
26. Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., et al. Optimised Skeletal Muscle Mass as a Key Strategy for Obesity Management. *Metabolites*. 2025;15(2):85. doi: 10.3390/metabo15020085
27. Jang S.Y., Choi K.M. Impact of Adipose Tissue and Lipids on Skeletal Muscle in Sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(4):e70000. doi: 10.1002/jcsm.70000
28. Wohlgemuth R.P., Brashear S.E., Smith L.R. Alignment, cross linking, and beyond: a collagen architect's guide to the skeletal muscle extracellular matrix. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2023;325(4):1017–1030. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2023

29. Wu L., Coletta D.K. Obesity and type 2 diabetes mellitus: insights from skeletal muscle extracellular matrix remodeling. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2025;328(6):1752–1763. doi: 10.1152/ajpcell.00154.2024
30. Wang L., Chang L., Ma Y., et al. Mechanomedicine for Addressing Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2025;46(5):652–669. doi: 10.1210/edrev/bnaf012
31. Farup J., Just J., de Paoli F., et al. Human skeletal muscle CD90⁺ fibro-adipogenic progenitors are associated with muscle degeneration in type 2 diabetic patients. *Cell Metab.* 2021;33(11):2201–2214. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.001
32. Li Y., Guo W., Li H., et al. The Change of Skeletal Muscle Caused by Inflammation in Obesity as the Key Path to Fibrosis. Thoughts on Mechanisms and Intervention Strategies. *Biomolecules.* 2024;15(1):20. doi: 10.3390/biom15010020
33. Collao N., Farup J., De Lísio M. Role of Metabolic Stress and Exercise in Regulating Fibro/Adipogenic Progenitors. *Front Cell Dev. Biol.* 2020;8(9):1102–1109. doi: 10.3389/fcell.2020.00009
34. Loomis T., Hu L.Y., Wohlgemuth R.P., et al. Matrix stiffness and architecture drive fibro-adipogenic progenitors' activation into myofibroblasts. *Sci. Rep.* 2022;12(1):135–182. doi: 10.1038/s41598-022-17852-2
35. Niu L., Cheng B., Huang G., et al. A positive mechanobiological feedback loop controls bistable switching of cardiac fibroblast phenotype. *Cell Discov.* 2022;8(1):84. doi: 10.1038/s41421-022-00427-w
36. Fitzgerald G., Turiel G., Gorski T., et al. MME⁺ fibro-adipogenic progenitors are the dominant adipogenic population during fatty infiltration in human skeletal muscle. *Commun Biol.* 2023;6(1):111. doi: 10.1038/s42003-023-04504-y
37. Lee E.J., Jang H.C., Koo K.H., et al. Mechanical Properties of Single Muscle Fibers: Understanding Poor Muscle Quality in Older Adults with Diabetes. *Ann Geriatr Med Res.* 2020;7(4):267–273. doi: 10.4235/agmr.20.0078
38. Bak H.R., Jang H.J., Koh H.M., et al. Association between Sarcopenic Obesity and Arterial Stiffness in Korean Adults. *J. Clin Med.* 2024;13(20):6108. doi: 10.3390/jcm13206108
39. Pollak N., Janežič E.G., Šink Ž., et al. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Proximal Connective Tissues in Lipid Dysregulation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Metabolites.* 2025;15(9):581. doi: 10.3390/metabo15090581
40. Dudinskaya E.N., Machekhina L.V., Onuchina Yu.S. Metabolic syndrome in the elderly. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(15):6542. (In Russ.)
41. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C., et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes. Facts.* 2022;15(3):321–335. doi: 10.1159/000521241
42. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
43. Ali S.R., Nkembo A.T., Tipparaju S.M., et al. Sarcopenia: recent advances for detection, progression, and metabolic alterations along with therapeutic targets. *Can J Physiol Pharmacol.* 2024;102(12):697–708. doi: 10.1139/cjpp-2024-0201
44. Rizvi A.A., Rizzo M. Age-Related Changes in Insulin Resistance and Muscle Mass: Clinical Implications in Obese Older Adults. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(10):1648. doi: 10.3390/medicina60101648
45. Glavas C., Scott D. Sarcopenic obesity: pathogenesis, epidemiology and management in older adults. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2025;1(9):1203–1209. doi: 10.1080/17446651.2025.2543811
46. Tan L.F., Sia C.H., Merchant R.A. Sarcopenia and sarcopenic obesity in cardiovascular disease: a comprehensive review. *Singapore Med. J.* 2025;2(4):2024–2033. doi: 10.4103/singaporemedj
47. Bahat G., Ozkok S. The Current Landscape of Pharmacotherapies for Sarcopenia. *Drugs Aging.* 2024;41(2):83–112. doi: 10.1007/s40266-023-01093-7
48. Borba V.Z.C., Costa T.M.D.R.L. Sarcopenic obesity: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2025;68(11):240–284. doi: 10.20945/2359-4292-2024-0084
49. Wei H., Zhang J., Cui K., et al. Exercise interventions of ≥8 weeks improve body composition, physical function, metabolism, and inflammation in older adults with stage I sarcopenic obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2025;12(15):75–80. doi: 10.3389/fnut.2025.1575580
50. Theodorakis N., Nikolaou M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: proposing an expanded framework. *PubMed Biomolecules.* 2025;15(2):213. doi: 10.3390/biom15020213
51. Chao C., Zhongwen F., Xinjiang D. Associations between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, chronic kidney disease, and abdominal obesity: a national retrospective cohort study. *Scientific Reports.* 2024 June 2;14(1):12645. doi: 10.1038/s41598-024-63386-0
52. Kim J.E., Joo J., Kuku K.O. Prevalence, disparities, and mortality of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome in US adults, 2011–2018. *Am J Med.* 2025;138(6):970–979. doi: 10.1016/j.amjmed.2025.01.031



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Смена парадигмы лечения сахарного диабета 2-го типа – от метаболической коррекции к органопротекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.01.2026

Принята: 04.05.2026

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Введение. В период неуклонного роста распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) происходит смена парадигмы лечения от глюкозоснижающей терапии к профилактике микро- и макрососудистых осложнений с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни. Из многообразия глюкозоснижающих лекарственных средств только агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГКТ2), наряду с глюкозоснижающим эффектом, продемонстрировали неоспоримые преимущества с позиций органопротекции.

Цель. Систематический обзор литературы по оценке органопротективных влияний АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Материалы и методы. Обзор проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar. Для поиска применялись специфические слова и словосочетания, такие как «агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа», «органопротекция при СД2», «кардиопротекция при СД2», «нефропротекция при СД2», «нейропротекция при СД2».

Результаты. Приведенные данные доказательно демонстрируют органопротективный потенциал АР ГПП1 и ИНГКТ2 с указанием особенностей влияния 2 классов препаратов. Наряду с кардио- и нефропротективными эффектами, рассмотрены особенности ретино- и нейропротективных (включая периферическую нейропатию, инсульт, когнитивные нарушения) влияний, а также уделено внимание возможности воздействия на метаболически ассоциированную жировую болезнь печени и ее эволюцию. Приведены данные об онкологических рисках при использовании АР ГПП1 и ИНГКТ2 и их влиянии на остеоартрит.

Ключевые слова: органопротекция при сахарном диабете 2-го типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, кардиопротекция при сахарном диабете 2-го типа, нефропротекция при сахарном диабете 2-го типа, нейропротекция при сахарном диабете 2-го типа, ретинопротекция при сахарном диабете 2-го типа

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Reversal Treatment Paradigm of Type 2 Diabetes Mellitus: From Metabolic Correction to Organoprotection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.01.2026

Accepted: 04.05.2026

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Introduction. Against the backdrop of a steady rise in the prevalence of type 2 diabetes (T2D), there is a shift in the treatment paradigm from glucose-lowering therapy to preventing micro- and macrovascular complications, increasing life expectancy and improving life quality. Among the wide variety of glucose-lowering drugs, only type 1 glucagon-like peptide receptor agonists (GLP1 RA) and type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (SGLT2 I), along with the glucose-lowering effect, have demonstrated undeniable advantages from the standpoint of organoprotection.

Purpose. To carry out a systematic review of the literature on the evaluation of the organoprotective effects of GLP1 RA and SGLT2 I.

Materials and methods. The review was conducted using PubMed and Google Scholar data. Specific words and phrases were used for the search, such as "glucagon-like peptide receptor 1 agonists", "sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors", "organoprotection in T2D", "cardioprotection in T2D", "nephroprotection in T2D", "neurotection in T2D", "retinoprotection in T2D".

Results. The data obtained demonstrate the organoprotective potential of GLP1 RA and SGLT2 I, indicating the specific effects of the 2 classes of drugs. Along with cardio- and nephroprotective effects, features of retinoprotective and neuroprotective effects (including peripheral neuropathy, stroke, and cognitive impairment) are considered, and attention is also paid to the potential impact on metabolically associated fatty liver disease and its progression. Data on oncological risks associated with the use of GLP1 RA and SGLT2 I. Its effect on osteoarthritis is presented.

Keywords: organoprotection in T2D, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, cardioprotection in T2D, nephroprotection in T2D, neuroprotection in T2D, retinoprotection in T2D

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно возрастает. Согласно отчету Международной федерации диабета, на конец 2024 г. в мире насчитывалось 588,7 млн пациентов с СД2, а с учетом будущих тенденций роста населения, старения населения и урбанизации число случаев диабета увеличится на 45% во всем мире – до 853 млн

к 2050 г. [1]. СД2 составляет подавляющее большинство всех случаев диабета, достигая 90–95%. Около 30% пациентов с СД2 имеют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и эти люди сталкиваются со значительно более высоким риском преждевременной смерти и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами без СД2. У пациентов с СД2 в мире проводится более 1 млн ампутаций в год, более 300 тыс. пациентов слепнут, у более 500 тыс. пациентов появляется необходимость почечно-заместительной терапии.

В последнее десятилетие происходит смена парадигмы лечения СД2 от глюкозоснижающей терапии к профилактике микро- и макрососудистых осложнений с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни. Из многообразия глюкозоснижающих лекарственных средств только 2 класса (агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГКТ2), наряду с глюкозоснижающим эффектом, продемонстрировали неоспоримые преимущества с позиций органопротекции [2].

Органопротективные влияния определены экспрессией рецепторов ГПП1 и ИНГКТ2, помимо органов-мишеней – поджелудочной железы и почек, в различных органах и тканях: мозге, сердце, кишечнике, печени, сердечно-сосудистой системе, клетках иммунной системы [3, 4]. Эта широкая локализация рецепторов обуславливает разнообразные физиологические эффекты АР ГПП1 и ИНГКТ2 и потенциал их влияний при лечении различных расстройств, связанных с СД2.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематический обзор литературы по оценке органопротективных влияний АР ГПП1 и ИНГКТ2.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar. Для поиска применялись специфические слова и словосочетания, такие как «агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа», «органопротекция при СД2», «кардиопротекция при СД2», «нефропротекция при СД2», «нейропротекция при СД2».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиопротекция

Исторически первыми были доказаны кардиопротективные свойства этих классов препаратов, что привело к тому, что Европейское общество кардиологов рекомендовало АР ГПП1 и ИНГКТ2 в качестве препаратов первой линии у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (рис. 1, 2) [5]. В табл. 1 приведен механизм глюкозоснижающего и кардиопротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Инновационный подход обосновывает комбинирование АР ГПП1 и ИНГКТ2 при СД2, что основано на естественном усилении контроля глюкозы, положительном влиянии на важные суррогатные маркеры заболевания почек при более выраженном воздействии на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

Постанализ исследований Harmony Outcomes (альбиглутид и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом 2-го типа и ССЗ), оценивающий влияние

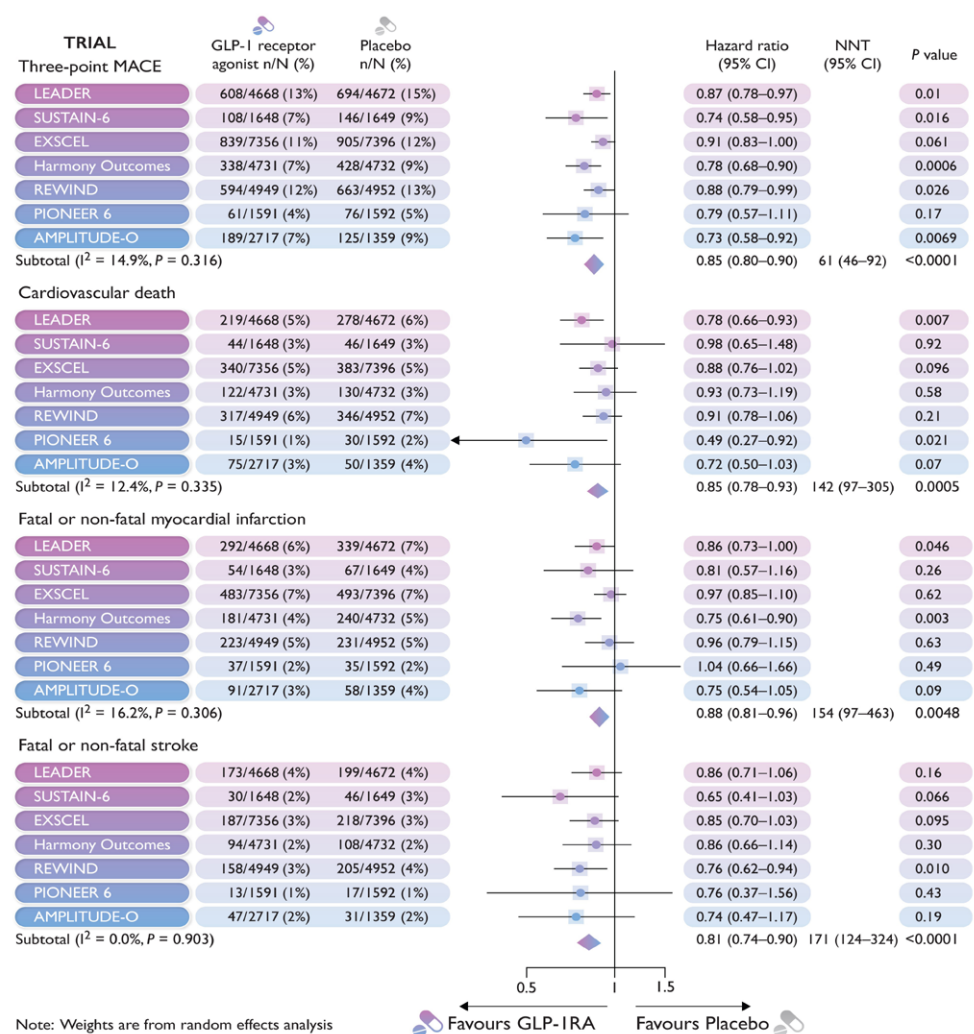


Рис. 1. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием АР ГПП1 [5]
Fig. 1. Meta-analysis of cardiovascular outcomes of RCT with GLP1 RA [5]

альбиглутида на СД2 с ССЗ на фоне применения ИНГКТ2, и AMPLITUDE-O (влияние эфпегленатида на сердечно-сосудистые исходы в зависимости от применения ИНГКТ2) включал 13 538 пациентов, из которых 1193 (8,8%) принимали ИНГКТ2. АР ГПП1 снизили риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь АСКВЗ, без значимого изменения результата при использовании ИНГКТ2, но были получены сведения по уменьшению числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при комбинированной терапии [9].

Недавно были опубликованы результаты обзора 50 доступных клинических исследований преимуществ и рисков комбинирования 2 классов лекарственных средств, основанного на методе номинальной группы (структурированный, анонимный метод генерации и оценки идей и принятия групповых решений, который

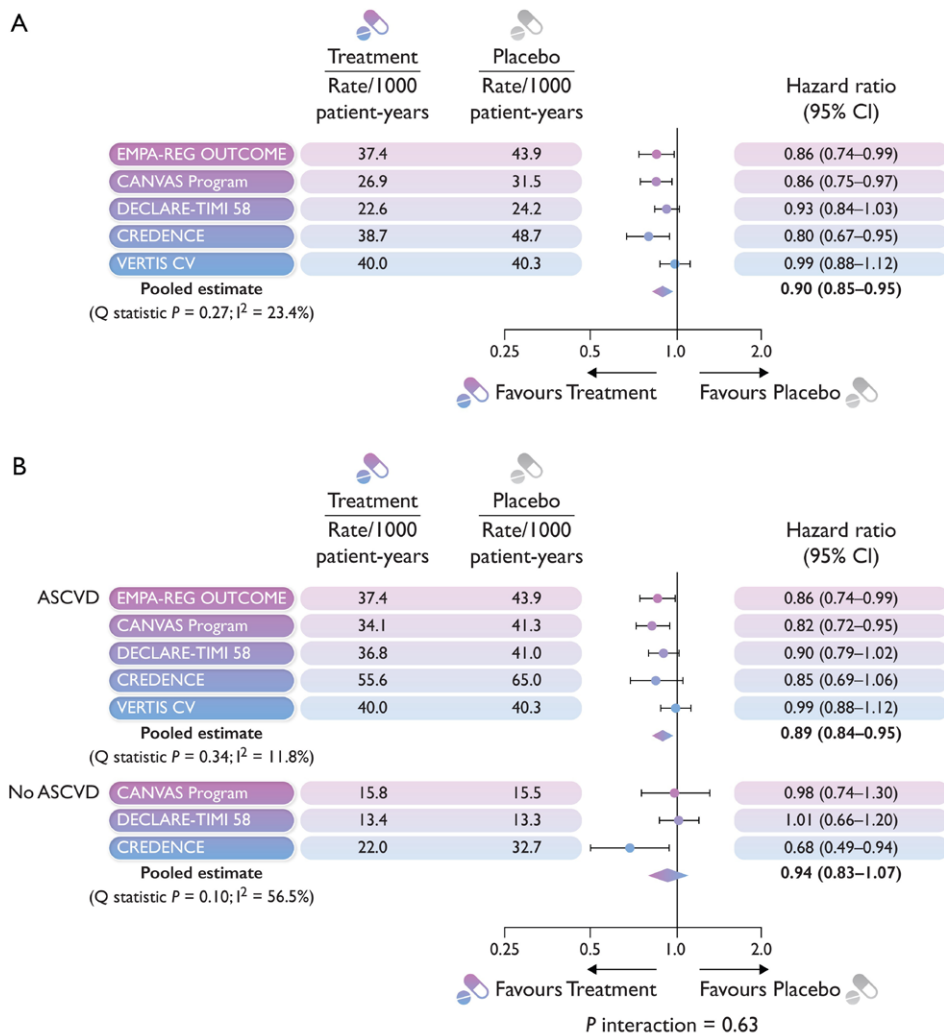


Рис. 2. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием ИНГКТ2: А – общие серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; В – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в зависимости от статуса АСКВЗ [5]

Fig. 2. Meta-analysis of cardiovascular outcomes of RCT with SGLT2 I: A – overall serious adverse cardiovascular events; B – serious adverse cardiovascular events depending on ASCVD status [5]

позволяет каждому члену команды высказаться и избежать доминирования отдельных участников). Эксперты констатировали, что основные механизмы, по-видимому, являются синергическими, а не антагонистическими для большинства исходов, а комбинированная терапия АР ГПП1 и ИНГКТ2 может потенциально улучшить большинство, но не все результаты. Бесспорно позитивный эффект комбинированной терапии прослеживался в снижении уровня HbA1c, уменьшении массы тела и кардиоваскулярных рисков. Менее значимым было влияние на рСКФ, альбумин/креатининовое соотношение [10].

Таблица 1
Механизм глюкозоснижающего и кардиопротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2 [6–8]
Table 1
Mechanism of glucose-lowering and cardioprotective action of GLP1 RA and SGLT2 I [6–8]

АР ГПП1	ИНГКТ2
Являются аналогами эндогенного ГПП1 – пептида, синтезируемого в желудочно-кишечном тракте человека. Обеспечивают контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Эффект стимуляции инсулина реализуется в ответ на попадание пищи в желудок, что обеспечивает отсутствие риска гипогликемии. Приводят к глюкозозависимому снижению секреции глюкагона, задержке скорости опорожнения желудка, снижению аппетита и значимому уменьшению массы тела	Основной механизм действия – инсулинонезависимый, связан с увеличением экскреции глюкозы с мочой. Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа селективно экспрессируется в почках, при этом он является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Торможение почечного транспорта глюкозы сопровождается снижением ее реабсорбции в почечных канальцах и выведением с мочой
Минимизируют развитие атеросклероза, вызывая уменьшение сосудистых поражений, вероятно, посредством противовоспалительного механизма. Обеспечивают незначительное снижение АД, обусловленное сохранением эндотелий-опосредованной вазорелаксации, предотвращением ремоделирования сосудов и фиброза. Оказывают влияние на миокард (повышение поглощения глюкозы миокардом и сдвиг в сторону более энергетически благоприятного метаболизма субстрата за счет повышения окисления глюкозы и лактата, что поддерживает сердечную сократимость и снижает апоптоз кардиомиоцитов). Снижают частоту инсультов (за счет задействования многофакторных механизмов, в том числе влияния на агрегацию тромбоцитов). Уменьшают риск прогрессии сердечной недостаточности (уменьшение экспрессии в миокарде провоспалительного маркера TNF-α и ядерной локализации ядерного фактора-κВ; повышение выработки АТФ; уменьшение эпикардиальных жировых депо; снижение апоптоза кардиомиоцитов)	Кардиопротективные эффекты обусловлены: – гемодинамическими влияниями (натрийурез и осмотический диурез); – внутриклеточными метаболическими эффектами (увеличение продукции кетоновых тел, в частности свободных жирных кислот и β-гидроксibuтирата, вследствие повышения уровня глюкагона и увеличения продукции АТФ); – электролитными изменениями (блокада натрий-водородного обменника 1 сопровождается снижением уровней натрия и кальция в цитозоле, повышением кальция в митохондриях и повышением синтеза АТФ); – влиянием на маркеры ССЗ (уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного тропонина I, растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 и др.). Выраженные сердечные антифибротические эффекты посредством увеличения активации макрофагов M2 и ингибирования дифференциации миофибробластов

Целью следующего исследования был систематический обзор и метаанализ 10 РКИ по эффективности и безопасности комбинированной терапии. В исследование был включен 42 651 участник (2820 находились на комбинированной терапии, а остальные – на монотерапии ИНГКТ2 (37,1%), АР ГПП1 (20,1%) или традиционной терапии (42,8%). Результаты показали, что комбинированная терапия имела более низкий риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с монотерапией АР ГПП1 (ОР=0,37, 95% ДИ: 0,22; 0,65), монотерапией ИНГКТ 2Т-2 (ОР=0,37, 95% ДИ: 0,19–0,75) и традиционной терапией (ОР=0,43, 95% ДИ: 0,24–0,75). Комбинированная терапия продемонстрировала более выраженное снижение веса и HbA1c, более низкий риск МАСЕ по сравнению с традиционной терапией, несмотря на более частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [11].

Приведенные данные позволили сформулировать вопрос: «Зачем выбирать между ИНГКТ2 и АР ГПП1, если можно использовать оба?» Ответ на этот вопрос дали

Когорта CARDIAB 138 397 пациентов с СД2 и АСКВ3
Выживаемость при использовании комбинации

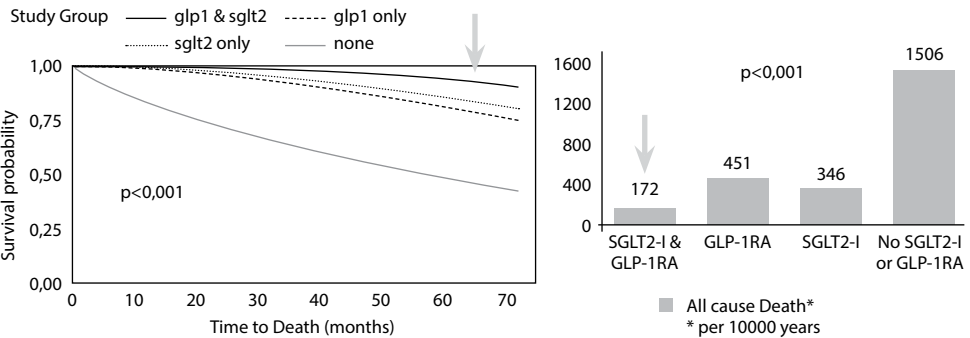


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера и смерти от всех причин на 10 000 пациенто-лет в зависимости от группы лечения [12]
Fig. 3. Kaplan – Mayer survival curves and all-cause mortality per 10,000 patient-years, depending on the treatment group [12]

Arow Z. с соавт. в когорте CARDIAB (кардиоваскулярные заболевания и диабет), включавшей 138 397 пациентов, разделенных на 4 группы в зависимости от лечения с оценкой смертности от всех причин. На рис. 3 показаны кривые выживаемости Каплана – Майера и и смерти от всех причин на 10 000 пациенто-лет в зависимости от группы лечения. Данные кривые наглядно демонстрируют обоснованность комбинированной терапии, хотя авторы указывают на значительные пробелы в анализе и на необходимость оптимизации применения доказательной терапии в этой группе высокого риска [12].

Нефропротекция

Бесспорно признанным эффектом АР ГПП1 и ИНГКТ2 является нефропротекция. Нефропротективное влияние ИНГКТ2 было выявлено по результатам анализа РКИ (CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY и FLOW) и подтверждено исследованиями в реальной клинической практике при использовании эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина и других ИНГКТ2

Таблица 2
Основные механизмы нефропротекции АР ГПП1 и ИНГКТ2 [21]
Table 2
The main mechanisms of nephroprotection of GLP1 RA and SGLT2 I [21]

АР ГПП1	ИНГКТ2
Прямое влияние на Na-водородный обменник 3 апикальной мембраны эпителия – снижение реабсорбции Na, локального воспаления и оксидативного стресса. Улучшение функции эндотелия. Снижение воспаления, агрегации тромбоцитов. Уменьшение пролиферации гладких мышц. Улучшение стабильности бляшки	Восстановление клубочковой гемодинамики через увеличение концентрации натрия в дистальных канальцах и macula densa, активацию тубулогломерулярной обратной связи и сужение приносящей артериолы клубочка. Снижение внутриклубочкового давления – уменьшает альбуминурию. Уменьшение почечной гипоксии. Противовоспалительное и антифибротическое действие. Снижение системного артериального давления

[13, 14]. Аналогичные результаты были зафиксированы при анализе использования АР ГПП1 [15–20]. Тем не менее отмечено, что ИНГКТ2 были более эффективны в уменьшении клубочковой гиперfiltrации и снижении риска сердечной недостаточности, а АР ГПП1 оказались особенно полезны для снижения альбуминурии и риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий.

В табл. 2 приведены данные о нефропротективном влиянии АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Понимание нефропротективного действия АР ГПП1 и ИНГКТ2 привело к включению их в рекомендации экспертов Kidney Disease: Improving Global Outcomes в качестве препаратов 1–2-й линии и к рекомендациям использования других классов глюкозоснижающих препаратов с учетом предпочтений пациентов, коморбидной патологии, рСКФ, стоимости [22].

Исследования последних лет акцентированы на потенциале комбинированного применения этих классов препаратов. По сравнению с АР ГПП1 комбинация была связана с 30% снижением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (7,0 vs 10,3 события на 1000 человеко-лет) и 57% снижением риска серьезных почечных событий (2,0 vs 4,6 события на 1000 человеко-лет); по сравнению с ИНГКТ2 комбинация ассоциировалась со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 29% (7,6 vs 10,7 события на 1000 человеко-лет), тогда как серьезные почечные события имели широкий доверительный интервал (1,4 vs 2,0 события на 1000 человеко-лет) [23].

Ретинопротекция

В оценке риска развития и прогрессии диабетической ретинопатии (ДР) данные оказались противоречивыми. В 6 РКИ по оценке кардиоваскулярных исходов после применения АР ГПП1 было отмечено, что снижение HbA1c связано с повышенным риском ДР, а степень снижения HbA1c коррелировала с риском ДР у пациентов с СД2 и другими факторами риска ССЗ [24]. Более поздний масштабный метаанализ 93 исследований офтальмологических побочных эффектов показал, что применение АР ГПП1 было достоверно связано с повышенным риском ранней стадии ДР (ОР=1,31, 95% ДИ: 1,01–1,68), но по сравнению с инсулином применение АР ГПП1 оказалось протективным в отношении поздней стадии ДР (ОР=0,38, 95% ДИ: 0,15–0,98) [25].

Не вызывает сомнений, что гипогликемия парадоксальным образом усугубляет ДР. Эффект связан с сигнальным путем, фактором, индуцируемым гипоксией (HIF-1), и его ответом на низкий уровень глюкозы в сетчатке. Белок HIF-1α контролирует экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе и выработке вазоактивных веществ, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтинподобный белок 4 (ANGPTL4) [26]. В классическом исследовании DCCT раннее ухудшение ДР было получено в группе интенсивной инсулинотерапии, что свидетельствует о негативном влиянии гипогликемий на прогноз развития ДР [27].

Суммируя результаты многочисленных публикаций, можно констатировать, что применение АР ГПП1 связано с незначительным повышением риска возникновения ДР, однако у меньшего числа пациентов наблюдались угрожающие зрению осложнения ДР, включая слепоту, даже среди пациентов с ранее существовавшим ДР [28–30].

Особый интерес представляет исследование, выполненное на шведских регистрах и основанное на подходе, интегрирующем данные из полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) для оценки влияния уровней экспрессии генов

на результаты. Генетические варианты цис-eQTL использовались в качестве инструментальной переменной для экспрессии гена GLP1R, целевого гена рецепторов GLP1. По сравнению с пациентами, не получавшими АР ГПП1, частота развития ДР составила 12,85 на 1000 человеко-лет, скорректированное отношение рисков развития ДР составило 0,42 (95% ДИ: 0,29–0,61). Генетически предсказанная экспрессия GLP1R (цель АР ГПП1) показала обратную связь с фоновой (коэффициент шансов (ОШ) = 0,83, 95% ДИ: 0,71–0,97) и тяжелой непролиферативной ДР (ОШ = 0,72, 95% ДИ: 0,53–0,98), а также незначимую связь с общей (ОШ = 0,97, 95% ДИ: 0,92–1,03) и пролиферативной ДР (ОШ = 0,98, 95% ДИ: 0,91–1,05) [31].

Использование ИНГКТ2 продемонстрировало ретинопротективный эффект [32, 33].

Исследования, проводящие сравнительный анализ разных классов глюкозоснижающих препаратов, безусловно подчеркивают ретинопротективный эффект ИНГКТ2 с различиями по влиянию АР ГПП1 [33, 34]. Lin D.S. с соавт. в ретроспективном когортном исследовании сравнения АР ГПП1 и ИНГКТ2 разделили 97 413 пациентов на тех, у кого ранее была диагностирована ДР, и тех, у кого не было диагностировано ДР. Первичной конечной точкой в группе ДР была совокупность впервые выявленной пролиферативной ДР, кровоизлияния в стекловидное тело и тракционной отслойки сетчатки, а в группе без ДР первичной конечной точкой была совокупность впервые диагностированной ДР любой степени тяжести, кровоизлияния в стекловидное тело. У пациентов с уже существующей ДР частота любого события прогрессирования была значительно выше в группе АР ГПП1, чем в группе ИНГКТ2 (коэффициент риска субраспределения 1,50, 95% ДИ: 1,01–2,23), в первую очередь из-за повышенного риска тракционной отслойки сетчатки. У пациентов без ДР на исходном уровне риски всех офтальмологических исходов были схожими в группах сравнения (рис. 4) [35].

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (NAION) рассматривается в качестве патологии, риск может быть повышен при использовании АР ГПП1, однако результаты неоднозначны, а максимальный риск выявлен у пациентов с ожирением, получающих большие дозы АР ГПП1 (суммарная заболеваемость NAION при СД2 составила <0,1% в течение 5 лет) [36–39].

Несмотря на приведенные механизмы ретинопротекции, следует понимать, что влияние АР ГПП1 на риски ДР неоднозначно, но эти риски ниже, чем при использовании производных сульфонилмочевины [43]. Данные по сравнению рисков применения АР ГПП1 и инсулинотерапии отсутствуют, но повышенный риск гипогликемий при инициации инсулинотерапии и ее последствий не вызывает сомнений. Важно знать об этих потенциальных влияниях АР ГПП1 и учитывать состояние ДР при назначении современных гипогликемизирующих препаратов, чтобы обеспечить надлежащее наблюдение за пациентами на предмет развития возможных осложнений, угрожающих зрению.

Нейропротекция

Влияние СД2 на нервную систему многопланово и включает следующие эффекты:

- снижение уровня внеклеточной СОД и глутатиона, что способствует воспалению и окислительному стрессу в периферических нервах;
- стимуляция продукции активных форм кислорода, что приводит к активации энхансера легких цепей ядерного фактора κ , активационного белка-1 и сигнальных

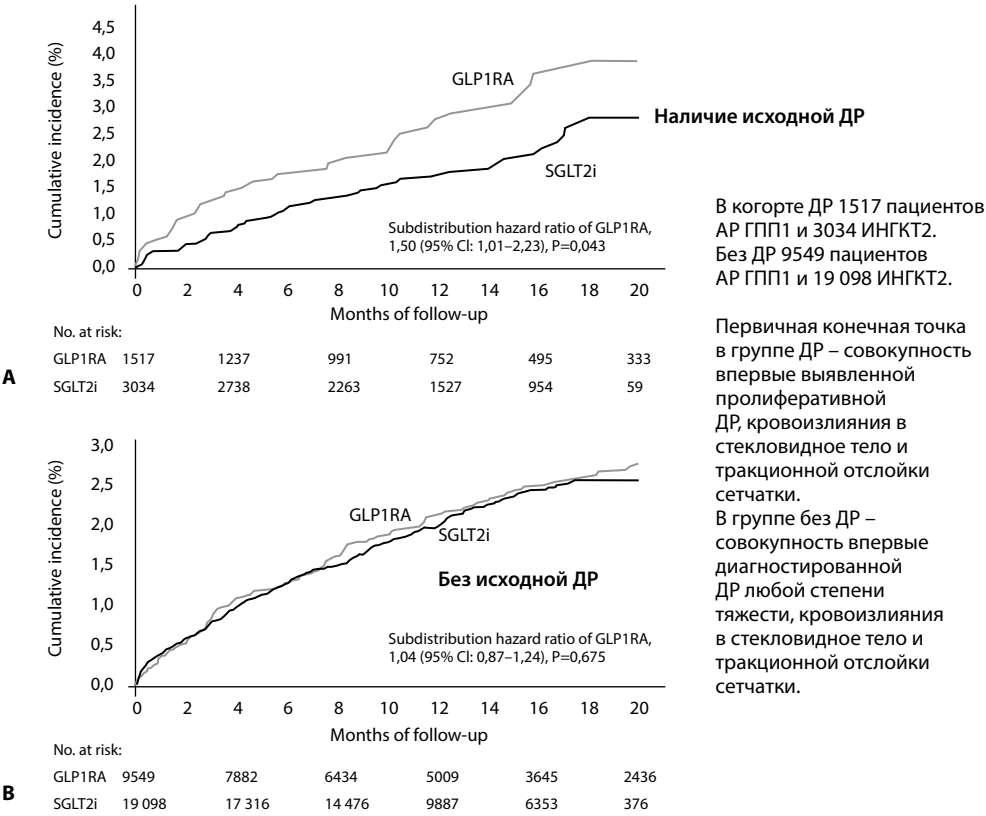


Рис. 4. АР ГПП1 vs ИНГКТ2: кумулятивная частота первичных конечных точек в группах сравнения [35]
Fig. 4. GLP1 RA vs SGLT2 I: cumulative frequency of primary endpoints in comparison groups [35]

путей трансдуктора и активатора транскрипции, что вызывает повышение уровня воспалительных цитокинов и усиление разрушения гематоэнцефалического барьера;

- повышение уровня динаминродственного белка 1 в митохондриях нейронов и стимуляция избыточной продукции АФК, что приводит к нарушению морфологии и функции митохондрий, что, в свою очередь, вызывает апоптоз нейронов [44].

В результате у людей с СД2 повышен риск диабетической нейропатии, инсульта и когнитивных нарушений.

Нейропротекторное действие АР ГПП1, выходящее за рамки контроля гликемии, подтверждено в исследованиях *in vitro* и *in vivo* с использованием доклинических моделей нейродегенеративных расстройств и обусловлено противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению апоптоза и обеспечивает нейропротективный эффект.

К сожалению, исследований по эффективности АР ГПП1 при периферической невропатии немного, но применение АР ГПП1 привело к значительному увеличению плотности ветвей нервов роговицы и улучшению вибрационной чувствительности [45, 46]. В экспериментальном исследовании использование АР

Таблица 3
Основные механизмы ретинопротекции AP ГПП1 и ИНГКТ2 [40–42]
Table 3
Main mechanisms of retinoprotection of GLP1 RA and SGLT2 I [40–42]

AP ГПП1	ИНГКТ2
Рецепторы ГПП1 в большом количестве экспрессируются в сетчатке человека, а их стимуляция – как местная, так и системная – приводит к усилению сигнальных путей, способствующих выживанию клеток Активация рецептора ГПП1 снижает внеклеточную токсичность глутамата и, таким образом, апоптоз и воспаление, индуцированные глутаматом, которые являются основными медиаторами ДР. AP ГПП1 оказывают нейропротекторное и васкулотропное действие посредством нескольких механизмов, что приводит к предотвращению проницаемости сосудов – раннего этапа патогенеза ДР: – Ингибируют повреждение нервов за счет снижения апоптоза нервных клеток и активации глиальных клеток; – Защищают внутренний – гематоретинальный барьер и внешний гематоретинальный барьер	↓ Прогрессирование образования катаракты, предотвращение удлинения пиков колебательного потенциала на электроретинограмме ↓ Экспрессия НАДФН-оксидазы, вызванная RAGE, в эпителиальных клетках хрусталика за счет инактивации переносчиков глюкозы и снижения количества активных форм кислорода ↓ Дегенерация сетчатки у мышей с диабетом 1 типа, ↓ системный окислительный стресс Предотвращение активации глиального фибриллярного кислого белка и экспрессии белка VEGF в сетчатке ↓ сосудистая утечка, подтвержденная ↓ окрашиванием альбумином стекловидного тела, ↓ экспрессией VEGF в сетчатке Предотвращение снижения уровня адипонектина сетчатки и ↑ проницаемости сосудов ↓ Накопление аминокислот с разветвленной цепью в сетчатке, ↓ воспалительные и ангиогенные факторы (TNF-α, IL-6, VCAM-1 и VEGF) ↓ Апоптоз сетчатки, независимый от гликемии, ↓ выработка арахидоновой кислоты в эндотелиальных клетках микрососудов сетчатки человека, ↓ апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов сетчатки человека, вызванный гипергликемией, посредством ингибирования ERK1/2/cPLA2/AA/ROS

ГПП1 семаглутид значительно снизил аллодинию и гипералгезию в группе с экспериментальным СД2, что связали с уменьшением количества провоспалительных цитокинов в спинном мозге и заднем роге спинного мозга, активации микроглии и астроцитов в заднем роге спинного мозга. Авторы считают, что полученные результаты свидетельствуют о возможности использования AP ГПП1 в качестве антигипералгезических и противовоспалительных препаратов для лечения нейропатической боли [47].

В то же время не вызывает сомнений тот факт, что AP ГПП1 обеспечивают снижение риска ишемического инсульта у пациентов с СД2, независимо от наличия ожирения. В РКИ SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) и PIONEER 6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) с использованием семаглутида при СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, наряду с оценкой кардиоваскулярных исходов, анализировался риск развития инсульта. Всего у 106 из 6480 участников был инсульт (1,0 события / 100 пациенто-лет наблюдения). Семаглутид снизил частоту возникновения инсульта по сравнению с плацебо (0,8 против 1,1 события / 100 пациенто-лет; ОР=0,68; 95% ДИ: 0,46–1,00; p=0,048) за счет значительного снижения риска окклюзии мелких сосудов (0,3 vs 0,7 события / 100 пациенто-лет; ОР=0,51; 95% ДИ: 0,29–0,89; p=0,017). Коэффициенты риска развития инсульта при применении семаглутида по сравнению с плацебо составили 0,60 (95% ДИ: 0,37–0,99; 0,5 vs 0,9 события / 100 пациентов с инсультом) и 0,89 (95% ДИ: 0,47–1,69; 2,7 vs 3,0 события / 100 пациентов с инсультом) у пациентов без инсульта и с инсультом в анамнезе соответственно (рис. 5) [48].

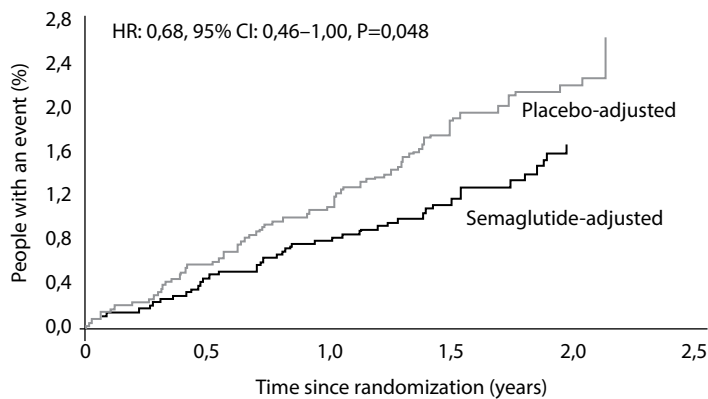


Рис. 5. Графики Аалена – Йохансена для времени до первого возникновения любого инсульта при использовании семаглутида при СД2 (по данным SUSTAIN 6 и PIONEER 6) [48]
Fig. 5. Aalen – Johansen graphs for the time before the first occurrence of any stroke when using semaglutide in T2D (according to data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6) [48]

Накапливающиеся данные подтверждают, что АР ГПП1 могут снижать риск инсульта, помимо их гипогликемического воздействия и снижения веса [49–53]. Масштабный метаанализ испытаний 79 РКИ включал результаты наблюдения за 206 387 пациентами. В парном метаанализе использование АР ГПП1 было связано с более низким риском общего инсульта по сравнению с плацебо (OR= –0,17; 95% ДИ: –0,27... –0,07). В сетевом метаанализе только использование ИНГКТ2 было связано

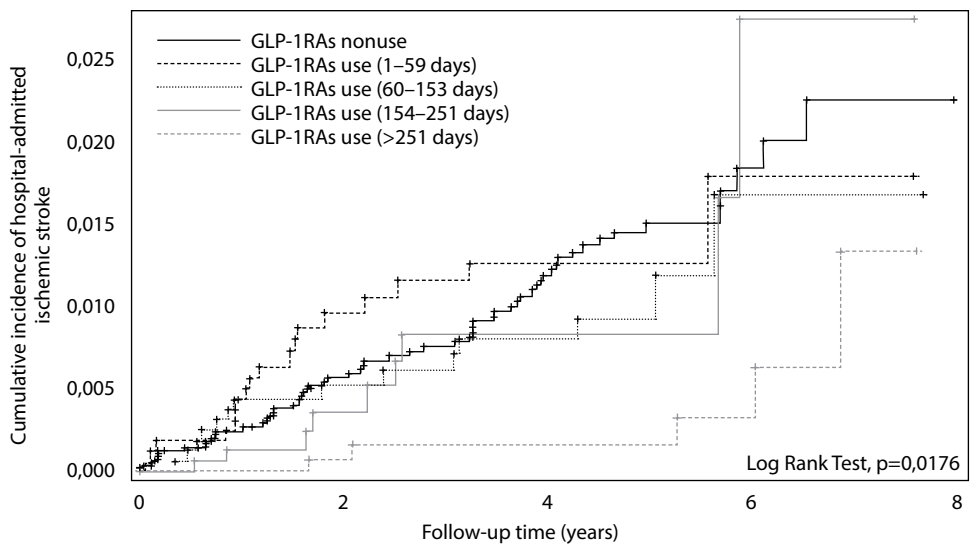


Рис. 6. Кумулятивная частота ишемических инсультов у пациентов с СД2 при использовании АР ГПП1, сгруппированная по дням приема [55]
Fig. 6. Cumulative incidence of ischemic strokes in T2D patients when using GLP1 RA, grouped by admission days [55]

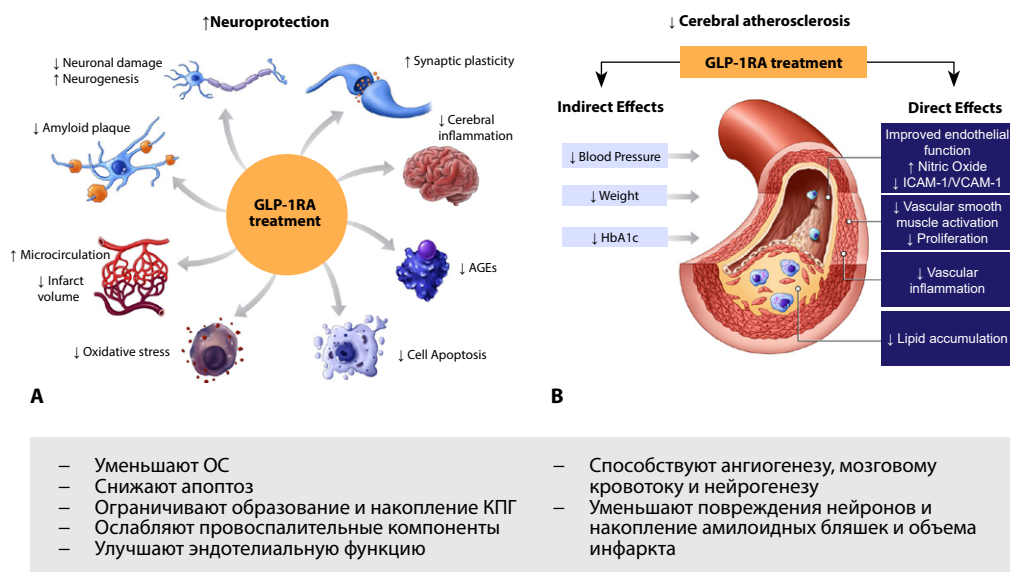


Рис. 7. Потенциальные механизмы снижения риска инсульта при использовании АР ГПП1 [56]
Fig. 7. Potential mechanisms of stroke reduction with GLP1 RA [56]

с уменьшением общего инсульта по сравнению с плацебо (RR=0,81; 95% ДИ: 0,67–0,98), а анализ подгрупп показал, что применение ИНГКТ2 и АР ГПП1 ассоциировано с более низким риском инсульта у лиц с высоким уровнем HbA1c ($\geq 8,0$) и низким риском ССЗ [54]. Важно понимать, что более длительное применение АР ГПП1 и более высокая кумулятивная доза были связаны со снижением риска госпитализации по поводу ишемического инсульта (рис. 6) [55].

На рис. 7 показаны потенциальные нейропротективные эффекты АР ГПП1 [56]. Особенности глюкозоснижающего действия, обеспечивающего практически полное отсутствие риска гипогликемий, могут быть фактором, оказывающим влияние на развитие ишемического инсульта. По анализу базы данных Medicare с 2016 по 2019 год выявлена повышенная вероятность острого ишемического инсульта после воздействия гипогликемии (риск развития инсульта оказался самым высоким в первый день после снижения уровня глюкозы, а затем постепенно снижался, оставаясь статистически значимым спустя 30 дней после перенесенной гипогликемии) [57].

В пост-hoc-анализах исследований SUSTAIN и PIONEER семаглутид статистически значимо снижал риск инсульта (OR=0,68; 95% ДИ: 0,49–1,0; $p=0,048$) и ишемического инсульта легкой степени (OR=0,7; 95% ДИ: 0,29–0,89; $p=0,017$). Эти данные демонстрируют достоверное снижение риска инсульта у пациентов, получающих семаглутид. SGLT2-ингибиторы преимущественно снижают риск сердечной недостаточности и госпитализаций, но не имеют подтвержденных, статистически достоверных данных, показывающих влияние на снижение риска инсульта [58].

Второй аспект потенциала применения АР ГПП1 связан с последствиями инсульта. СД2 повышает частоту рецидива инсульта в 2–4 раза: даже при 3 неделях двойной антиагрегантной терапии у 12,8% пациентов с СД2 с небольшим острым

ишемическим инсультом наблюдался рецидив в течение 90 дней. Исследование LAMP (РКИ с использованием лираглутида) для профилактики повторного инсульта после малого ишемического инсульта или ТИА высокого риска у 636 пациентов с СД2 показало, что повторный инсульт произошел у 13,8% пациентов в группе стандартной терапии по сравнению с 7,9% в группе лираглутида, что в анализе intention-to-treat привело к коэффициенту риска 0,56 в пользу лираглутида (95% ДИ: 0,34–0,91; $p=0,02$), хотя из-за недостаточного размера выборки статистическая мощность составила всего 67% [59].

СД2 усугубляет последствия инсульта и снижает устойчивость нервной системы, способствуя прогрессии постишемической когнитивной дисфункции. АР ГПП1 демонстрируют потенциал для профилактики развития когнитивного дефицита посредством модулирования синаптической пластичности и уменьшения нейродегенерации в эксперименте и ограниченных клинических исследованиях [60].

В ретроспективном когортном исследовании (каждая когорта включала 23 386 пациентов (семаглутид против ситаглиптина), 22 584 пациента (против эмпаглифлозина) и 19 206 пациентов (против глипизиды)) сравнили риски 22 неврологических и психиатрических исходов в течение года с момента назначения индексного препарата. Использование семаглутида не ассоциировалось с повышенным риском неврологических и психиатрических исходов, но было связано со сниженным риском когнитивного дефицита по сравнению с ситаглиптином и глипизидом, деменции по сравнению с ситаглиптином и злоупотребления никотином в большинстве сравнений, что должно стимулировать валидацию в клинических исследованиях [61]. Аналогичный метаанализ 26 РКИ был направлен на изучение влияния глюкозонисжающей терапии (ИНГКТ2, АР ГПП1, пиоглитазон) на когнитивную функцию: только АР ГПП1 были связаны со статистически значимым снижением деменции ($OR=0,55$; 95% ДИ: 0,35–0,86) [62].

Наряду с когнитивными нарушениями, доказано, что риск развития болезни Альцгеймера у лиц с СД2 равен 56%. Связь активации ГПП1 с болезнью Альцгеймера доказана, так как его активность может влиять на агрегацию амилоидных белков, которые накапливаются в мозге и образуют бляшки, инициируя заболевание. К настоящему времени получены данные, которые свидетельствуют о потенциально благоприятном воздействии на этот процесс АР ГПП1.

Исследования по сравнению семаглутида с 7 другими противодиабетическими препаратами (метформин, ИДПП4, ИНГКТ2, ПСМ, пиоглитазон, другие антидиабетические препараты, включая другие АР ГПП1) показали, что диагноз болезни Альцгеймера впервые был поставлен в течение трехлетнего периода наблюдения и что семаглутид ассоциировался со значительным снижением риска первичной диагностики болезни Альцгеймера, наиболее сильно по сравнению с инсулином ($OR=0,33$; 95% ДИ: 0,21–0,51) и наименее – по сравнению с другими АР ГПП1 ($OR=0,59$; 95% ДИ: 0,37–0,95). Аналогичные результаты наблюдались в зависимости от степени ожирения, пола и возраста. Эффект начинался в течение первых 30 дней и увеличивался с течением времени, что указывает на потенциальную длительную эффективность семаглутида в задержке или замедлении развития болезни Альцгеймера [63].

Фармакоэпидемиологические исследования с использованием данных реальной клинической практики показали, что применение АР ГПП1 (лираглутид и семаглутид) в сравнении с ИДПП4 связано со сниженным риском болезни Альцгеймера,

с аналогичными результатами при использовании ИНГКТ2 (дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин) [64].

В то же время ИНГКТ2 экспрессируются преимущественно в перикайтах и паренхиме головного мозга. ИНГКТ2, экспрессируемый в перикайтах, способствует транспорту глюкозы, обеспечивая их питание и метаболические функции, а также выполняет дополнительную функцию распределения глюкозы между соседними астроцитами. В итоге ИНГКТ2 повышают чувствительность к инсулину в мозге тучных крыс, уменьшая воспаление, апоптоз и окислительный стресс, значительно улучшая синаптическую пластичность гиппокампа, подавляют нейровоспаление, улучшают метаболизм глюкозы и энергоснабжение мозга, модулируют нейротрофические факторы и синаптическую пластичность [65].

Доступно небольшое количество клинических наблюдений. Одноцентровое проспективное когортное исследование 113 пожилых пациентов (≥65 лет) с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса показало, что регулярное применение ИНГКТ2 оказывает положительное влияние на когнитивные нарушения по шкале оценки психического статуса (MMSE) [66]. В другом масштабном когортном

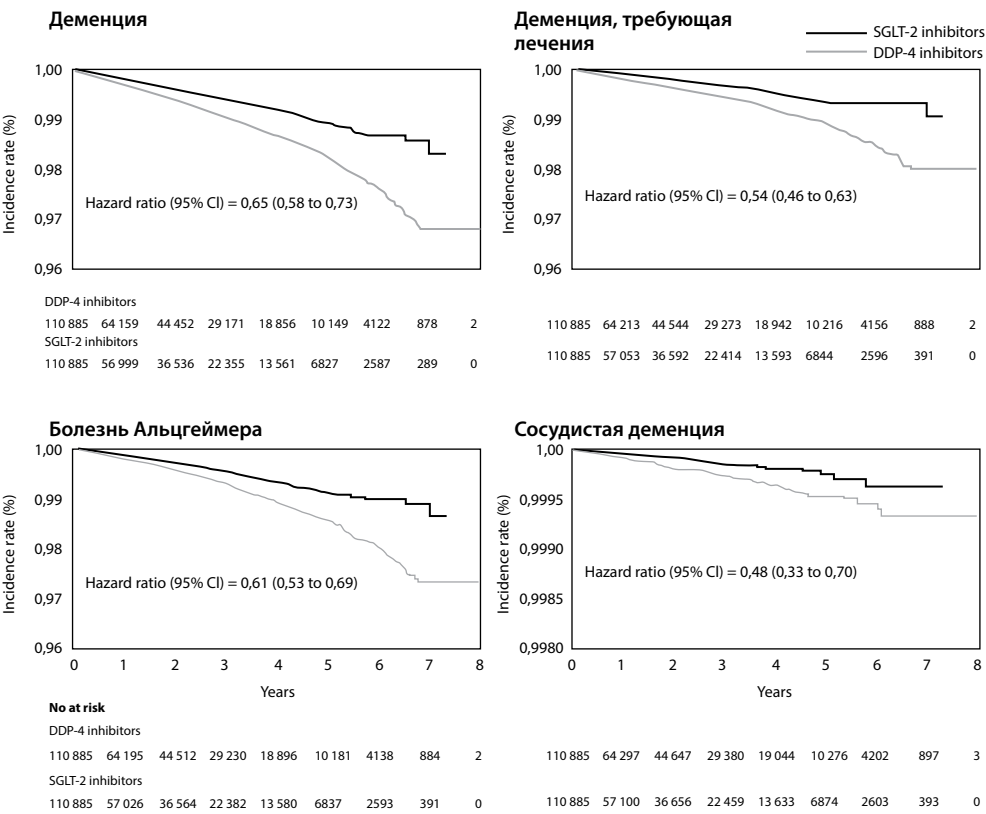


Рис. 8. Кривые Каплана – Майера для выживаемости без деменции, сравнивающие ИНГКТ2 и ИДПП4 [67]

Fig. 8. Kaplan – Mayer curves for dementia-free survival comparing SGLT2 I and IDPP4 [67]

исследовании было проведено сравнение риска развития деменции у 110 885 пар пациентов с СД2, получающих ИДПП4 и ИНГКТ2 в среднем в течение 670 дней. В итоге показано, что ИНГКТ2 могут замедлять развитие деменции, обеспечивая более выраженный эффект при более длительном лечении (рис. 8) [67].

По приведенным данным можно заключить, что в настоящее время уровень доказательности нейропротективного эффекта выше у АР ГПП1 семаглутида, чем у ИНГКТ2.

Традиционный подход выделяет микро- и макрососудистые осложнения СД2. Однако в последние годы произошел сдвиг парадигмы в отношении классификации и патогенеза осложнений СД – акцент сместился на оценку взаимодействия между риском и защитными факторами. В связи с увеличением продолжительности жизни с СД2 рассматривается возможность пересмотра классификации осложнений с выделением категорий сосудистых, паренхиматозных и гибридных осложнений. Паренхиматозные осложнения затрагивают в основном несосудистые компоненты органов и включают болезнь Альцгеймера, остеоартриты и злокачественные новообразования. Такой подход расширяет спектр потенциальных органопротективных эффектов современных глюкозоснижающих препаратов [68].

Гепатопротекция

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) двусторонне связана с СД2. С одной стороны, МАЗБП выявляется у более чем половины пациентов с СД2, с другой – ее наличие является значимым фактором риска развития СД2. Выявление МАЗБП ассоциировано с акселерацией СД2, повышением риска микро- и макрососудистых осложнений, включая повышение кардиоваскулярного риска, увеличение скорости развития печеночного фиброза. АР ГПП1 оказывают влияние на клинические, биохимические и гистологические маркеры жировой дистрофии печени и фиброза [69]. В августе 2025 г. на основании блока исследований FDA одобрило семаглутид для лечения взрослых со стеатогепатитом, связанным с метаболической дисфункцией, и фиброзом печени от умеренной до прогрессирующей степени [70]. В продолжающемся РКИ 1197 пациентов с МАЗБП, подтвержденной биопсией, и фиброзом 2-й или 3-й стадии разрешение стеатогепатита без ухудшения фиброза наблюдалось у 62,9% пациентов в группе семаглутида (против 34,3% в группе плацебо), а уменьшение фиброза печени без ухудшения стеатогепатита наблюдалось у 36,8% пациентов в группе семаглутида (против 22,4% в группе плацебо). Механизм действия обусловлен снижением веса и прямым влиянием на процессы воспаления и маркеры фиброза.

Экспрессия котранспортеров ИНГКТ2 обнаружена в первичных клетках гепатоцитов человека, что определяет потенциал ИНГКТ2 при МАЗБП. Исследования показали, что большинство ИНГКТ2 показывают антипролиферативную активность в нескольких линиях гепатоцеллюлярных клеток, способствуют замедлению апоптоза посредством активации каспазы 3 в клетках HepG2 и т. д. [71]. Приведенные данные определили доказательства гепатопротективного эффекта на экспериментальных моделях [72].

По результатам метаанализа 10 клинических исследований (7 РКИ и 3 когортных) выявлены значительные улучшения в содержании жира в печени, воспалительных маркеров, а также тенденция к улучшению маркеров фиброза после лечения ИНГКТ2 [73].



Представляет интерес работа Wu J.Y. с соавт., в которой анализировалась эффективность комбинированной терапии – добавления АР ГПП1 к ИНГКТ2 – в сравнении с монотерапией ИНГКТ2 при стеатозе печени, ассоциированном с МАЖБП. Комбинированная терапия связана с более низким риском первичных составных исходов (госпитализации по любой причине, смертности от любой причины, MACE), основных неблагоприятных почечных событий и основных неблагоприятных печеночных исходов (HR=0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91) [74]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания влияния ИНГКТ2 на МАЖБП и их способности предотвратить прогрессирование.

Онкопротекция

Наличие СД2 связано с повышенным риском развития некоторых видов рака (поджелудочной железы, печени, желчных путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, почек, мочевого пузыря, легких, щитовидной железы, молочной железы, яичников, эндометрия, полости рта, лейкемии, глиомы и меланомы). Эта связь до конца не изучена и может быть обусловлена общими факторами риска (ожирение, неправильное питание и малоподвижный образ жизни) и непосредственным влиянием СД2 (гиперинсулинемия и избыток ростовых факторов, активация воспаления и др.) [75]. С этой точки зрения важно знать, какое влияние на риски развития рака оказывают АР ГПП1 и ИНГКТ2.

Ретроспективное когортное исследование включало 1 651 452 пациентов с впервые выявленным СД2, которым в период 2005–2018 г. были назначены АР ГПП1, инсулин или метформин. Прием АР ГПП1 по сравнению с инсулином был связан со значительным снижением риска в 10 из 13 локализаций рака, включая рак желчного пузыря, менингиому, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак яичников, колоректальный рак, множественную миелому, рак пищевода, рак эндометрия и рак почки, и слабо достоверным снижением риска рака желудка. АР ГПП1 не были связаны со снижением риска постменопаузального рака молочной железы или рака щитовидной железы. По сравнению с теми, кто принимал метформин, снижение риска не было статистически значимым. Эти результаты предоставляют предварительные доказательства потенциальной пользы АР ГПП1 для профилактики рака в группах высокого риска и подтверждают необходимость дальнейших исследований [76].

В связи с экспрессией рецепторов ГПП1 на экзокринных клетках поджелудочной железы с момента начала использования АР ГПП1 существовала настороженность в отношении повышения риска заболеваемости раком поджелудочной железы. В одном из последних исследований (из 1 636 056 пациентов 167 091 пациент получал АР ГПП1 и 1 468 965 пациентам был назначен другой противодиабетический препарат) было показано, что использование АР ГПП1 ассоциировалось со статистически значимым снижением риска развития рака поджелудочной железы по сравнению с остальными противодиабетическими препаратами с коэффициентом риска от 0,42 до 0,82 (снижение было более выраженным у пациентов с ожирением и курящих) (рис. 9) [77]. В другом когортном исследовании пациентов с СД2 не было выявлено данных, подтверждающих увеличение заболеваемости раком поджелудочной железы в течение 7 лет после начала лечения АР ГПП1, однако авторы заключают, что мониторинг по-прежнему необходим [78].

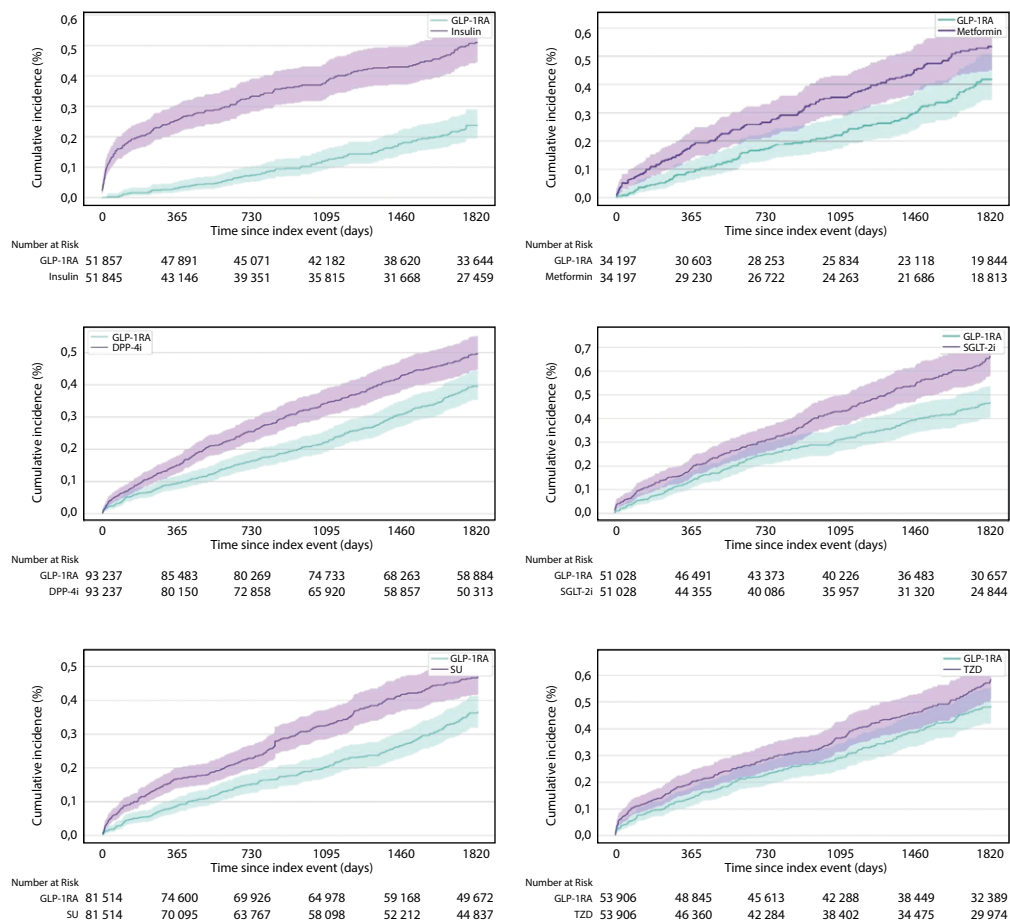


Рис. 9. Кумулятивная частота заболеваемости панкреатическим раком в сравнении при использовании АР ГПП1 и глюкозоснижающей терапии [77]
Fig. 9. Cumulative incidence of pancreatic cancer when comparing GLP 1 RA and glucose-lowering therapy [77]

Рак щитовидной железы является предметом внимания, так как на начальном этапе изучения АР ГПП1 в экспериментальных исследованиях на грызунах было получено увеличение риска тиреоидной карциномы. В настоящее время считается, что тиреоидная карцинома и АР ГПП1 не имеют прямой причинно-следственной связи. Это утверждение основано на множестве исследований, в которых не было выявлено повышенного риска развития опухолей щитовидной железы [79–81]. В то же время в некоторых исследованиях, несмотря на низкий абсолютный риск рака щитовидной железы, среди пациентов, получающих терапию АР ГПП1, наблюдался повышенный риск новых случаев рака щитовидной железы в течение первого года терапии [82]. Этот результат может быть обусловлен проведением активного скрининга, поэтому

необходимы дальнейшие исследования для понимания основных причин этой связи. Однако Рабочая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) рекомендовала не проводить рутинный скрининг на рак щитовидной железы у бессимптомных взрослых, так как частота его выявления увеличивалась на 4,5% в год в течение десятилетия без соответствующего изменения уровня смертности [83].

Взаимосвязь между ИНГКТ2 и раком сложна и все еще изучается, и результаты противоречивы. Высказывается точка зрения, что ИНГКТ2 обладают потенциальными онкопротективными свойствами, подавляя рост опухоли и улучшая исходы при некоторых видах рака, таких как рак печени и желудочно-кишечного тракта. Исследования показывают, что ИНГКТ2 обладают противораковым потенциалом при раке молочной железы, печени и поджелудочной железы, подавляя рост опухоли и повышая эффективность химиотерапии. Их противораковые эффекты не связаны с механизмами, оказывающими влияние на метаболизм глюкозы, и включают воздействие на пролиферацию клеток, метаболизм и апоптоз раковых клеток, что подтверждается лабораторными исследованиями и немногочисленными клиническими данными [84].

Метаанализ 76 исследований, включающий 116 375 участников, продемонстрировал, что ИНГКТ не снижали и не увеличивали общий риск рака и смертность от рака [85]. Отдельное внимание хочется уделить раку мочевого пузыря, что обусловлено тем, что постмаркетинговые РКИ показали неоднозначные результаты: от численного дисбаланса событий рака мочевого пузыря при применении эмпаглифлозина, нейтрального эффекта при применении канаглифлозина до снижения заболеваемости при применении дапаглифлозина. Многоцентровое популяционное когортное исследование с участием новых пользователей и активным компаратором позволило заключить, что при краткосрочном наблюдении ИНГКТ2 не были связаны с повышенным риском рака мочевого пузыря по сравнению с АР ГПП1 и ИДПП4 [86].

В то же время, хотя АР ГПП1 связаны с более низкой частотой возникновения некоторых видов рака, а эффект ИНГКТ2 также рассматривается как потенциально онкопротективный, их влияние на выживаемость пациентов с раком остается неясным. Сравнение АР ГПП1, ИДПП4 и ИНГКТ2 показало, что использование АР ГПП1 у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями и СД2 было связано с более низкой смертностью от всех причин по сравнению с применением ИДПП4 без существенной разницы по сравнению с ИНГКТ2 [87].

Недавнее исследование показало, что высокая экспрессия рецептора ГПП1 в опухолях предсказывает более длительную выживаемость при некоторых видах рака (мочевого пузыря, молочной железы, аденокарциноме пищевода, светлоклеточной карциноме почки и раке щитовидной железы), но более короткую при других (плоскоклеточном раке шейки матки, плоскоклеточном раке легких, аденокарциноме желудка, раке эндометрия тела матки), что подчеркивает гетерогенность сигнализации [88]. Наблюдаемые различия в выживаемости могут отражать системные эффекты, специфичные для каждого класса препаратов. АР ГПП1 демонстрируют большее снижение уровня HbA1c и уменьшение массы тела, улучшение функции β -клеток и сердца, а также снижение альбуминурии, что может замедлить прогрессирование рака за счет уменьшения гиперинсулинемии и воспаления, а также снизить общую смертность за счет более широкого улучшения здоровья.

Остеоартрит

Как указано выше, остеоартрит может рассматриваться как паренхиматозное осложнение СД2. АР ГПП1 не только обеспечивают снижение веса, что является фактором уменьшения нагрузки, но и оказывают прямое противовоспалительное действие, которое может уменьшить боль и улучшить функциональные возможности.

68-недельное двойное слепое РКИ STEP-9 показало у пациентов с ожирением и клиническим и рентгенологическим диагнозом умеренного остеоартрита коленного сустава, наряду со снижением массы тела (–13,7% при приеме семаглутида и –3,2% при приеме плацебо ($p<0,001$)), одновременное изменение балла боли по шкале WOMAC (–41,7 балла при приеме семаглутида и –27,5 балла при приеме плацебо ($p<0,001$)). Также пациенты, получавшие семаглутид, показали большее улучшение балла физической функции SF-36, чем участники в группе плацебо (среднее изменение 12,0 балла против 6,5 балла; $p<0,001$) [89]. Кроме снижения веса, АР ГПП1 продемонстрировали потенциал снижения окислительного стресса и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6), что оказывает влияние на сохранение хряща [90].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР ГПП1 и ИНГКТ2 имеют доказательную базу органопротективных влияний, имеющих различный спектр для этих классов препаратов, что принципиально важно при планировании лечения пациента с СД2.

В настоящее время экспертами рекомендовано использование АР ГПП1 для коррекции гликемии, массы тела, предупреждения больших кардиоваскулярных событий, нефро- и гепатопротекции. Нейропротективные эффекты АР ГПП1, в частности семаглутида, определяют потенциал использования для профилактики ишемического инсульта и снижения когнитивной функции. Инновации в линейке инкретинов связаны с появлением «твинкетина» тирзепатида, являющегося агонистом рецепторов ГПП1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, ретатрутида – агониста рецепторов ГПП1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона, кагрилинтида – двойного агониста рецепторов амилина и кальцитонина, и «малых молекул» АР ГПП1 – орфоглипрона, которые в основном направлены на коррекцию массы тела (исключение – тирзепатид). Ученым еще предстоит развернутая оценка органопротективных свойств этих препаратов.

ИНГКТ2 экспертными организациями рекомендованы для коррекции гликемии, профилактики сердечно-сосудистых рисков, лечения сердечной недостаточности и нефропротекции. ИНГКТ2 рассматриваются как сенотерапевтические препараты, способные оказывать геропротективные влияния, которые воздействуют на клеточные процессы, связанные со старением (аутофагию, воспаление и клеточное старение), и опосредованное влияние на теломеры. Новые представители класса: эртуглифлозин, бексаглифлозин, сотаглифлозин, генаглифлозин и другие – успешно проходят оценку органопротективных эффектов.

С целью минимизации количества принимаемых пациентом таблеток созданы комбинированные препараты ИНГКТ2 и метформина, ИНГКТ2 и ИДПП4.

В то же время существуют определенные нюансы, различающие потенциал органопротекции при использовании АР ГПП1 и ИНГКТ2, что следует учитывать при выборе тактики лечения. Важно понимать, что некоторые риски, описанные в данной

статье, невелики, а в сравнении с использованием инсулинотерапии вообще теряют свою значимость. Тем не менее исследования по этой проблеме продолжаются, что позволит в будущем уточнить ответы на пока открытые вопросы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177
2. Gong B, Li C, et al. GLP-1 receptor agonists: exploration of transformation from metabolic regulation to multi-organ therapy. *Front Pharmacol*. 2025;16:1675552.
3. Brent A, McLean BA, Wong CK, et al. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine Reviews*. 2021;42(2):101–132.
4. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027–2037.
5. Marx N, Federici M, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140.
6. Mullur N, Morissette A, et al. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J Endocrinol*. 2024;263(1):e240046.
7. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–2117.
8. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298–310.
9. Neves J, Borges-Canha M, et al. GLP-1 Receptor Agonist Therapy With and Without SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC*. 2023;82(6):517–525.
10. Yepes-Cortés CA, Cardenas-Moreno IC, et al. Combining GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review and Expert Insights for Clinical Practice Utilizing the Nominal Group Technique. *Diabetes Ther*. 2025;16(5):813–849.
11. Mousavi A, Shojaei S, et al. Safety, efficacy, and cardiovascular benefits of combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):68. doi: 10.1186/s13098-025-01635-6
12. Arow Z, Hornik-Lurie T, et al. CARDIAB research group. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: impact on mortality in diabetic patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):353. doi: 10.1186/s12933-025-02874-7
13. Suzuki Y, Kaneko H, et al. Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2022;102(5):1147–1153.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM*. 2020;383(15):1436–1446.
15. Wiviott SD, Raz I, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2019;380(4):347–357.
16. Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2017;377(7):644–657.
17. Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2015;373(22):2117–2128.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130.
19. Marso SP, Daniels GH, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2016;375(4):311–322.
20. Aroda VR, Ahmann A, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409–418.
21. Rangaswami J, Bhalla V, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265–e286.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1–S127.
23. Simms-Williams N, Treves N, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ*. 2025;385:e078242.
24. Bethel MA, Diaz R, et al. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2021;44(1):290–296.
25. Kapoor I, Sarvepalli SM, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(6):1071–1083.
26. Guo C, Deshpande M, et al. HIF-1α accumulation in response to transient hypoglycemia may worsen diabetic eye disease. *Cell Rep*. 2023;42(1):111976.
27. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874–886.
28. Jiao X, Peng P, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Risk of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2023;43(12):915–926.
29. Ramsey DJ, Makwana B, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Sight-Threatening Ophthalmic Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2025;8(8):e2526321.

30. Phu A, Banghart M, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide 1 receptor agonists do not worsen diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2024;38(8):108808. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108808
31. Zheng D, Li N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med*. 2023;21(1):40.
32. Yen FS, Wei JC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348431.
33. Wai KM, Mishra K, et al. Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. *Am J Ophthalmol*. 2024;265:39–47.
34. Eleftheriadou A, Riley D, et al. Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. *Diabetologia*. 2024;67(7):1271–1282.
35. Lin DS, Lo HY, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jul 19. doi: 10.1111/dom.15788
36. Hathaway JT, Shah MP, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(8):732–739.
37. Chou CC, Pan SY, et al. Association between Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Study. *Ophthalmology*. 2025;132(4):381–388.
38. Abbass NJ, Nahlawi R, et al. The Effect of Semaglutide and GLP-1 RAs on Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *American journal of ophthalmology*. 2025;274:24–31. doi: 10.1016/j.ajo.2025.02.025
39. Hsu AY, Wang YH, et al. NAION risk with semaglutide: what we know so far. *Eye*. 2025;39:1655–1656. <https://doi.org/10.1038/s41433-025-03833-y>
40. Wolos-Klosowicz K, Matuszewski W, et al. Will GLP-1 Analogues and SGLT-2 Inhibitors Become New Game Changers for Diabetic Retinopathy? *J Clin Med*. 2022;11(20):6183.
41. Pang B, Zhou H, Kuang H. The potential benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetic retinopathy. *Peptides*. 2018;100:123–126.
42. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? *Diabetes*. 2017;66(6):1453–1460.
43. Barkmeier AJ, Herrin J, et al. Comparative Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, and Sulfonylureas for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(10):943–952.
44. Mei J, Li Y, Niu L, et al. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):41. doi: 10.1186/s40035-024-00431-y
45. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, et al. Effect of treatment with exenatide and pioglitazone or basal-bolus insulin on diabetic neuropathy: a substudy of the Qatar Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001420.
46. Jaiswal M, Martin CL, et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1287–1294.
47. Lee SO, Kuthati Y, et al. Semaglutide Ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by Inhibiting Neuroinflammation in the Spinal Cord. *Cells*. 2024;13(22):1857.
48. Strain WD, Frenkel O, et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749–2757.
49. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:418–435.
50. Lim S, Oh TJ, et al. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:6–15.
51. Kristensen SL, Rørth R, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776–785.
52. Bellastella G, Maiorino MI, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists and prevention of stroke systematic review of cardiovascular outcome trials with meta-analysis. *Stroke*. 2020;51:666–669.
53. Malhotra K, Katsanos AH, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267:2117–2122.
54. Kim JS, Lee G, et al. Comparative Effect of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus on Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2024;48(2):312–320.
55. Yang YS, Chen HH, Huang CN. GLP-1RAs for Ischemic Stroke Prevention in Patients With Type 2 Diabetes Without Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1184–1192.
56. Goldenberg RM, Cheng AYY, et al. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke*. 2022;53(5):1813–1822.
57. Makam S, Mandip BA, Dhamoon S. Hypoglycemic Events May Trigger Acute Ischemic Stroke Within 30 Days in Those With Diabetes: A Case-Crossover Study. *Stroke*. 2024;56(1). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.049178>
58. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103(4):772–781.
59. Zhu H, et al. LB44. Presented at: International Stroke Conference; Feb. 5–7, 2025; Los Angeles (hybrid meeting).
60. Chai S, Liu F, et al. Cognitive protection of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis based on clinical studies. *J Diabetes Investig*. 2023;14(7):864–873.
61. De Giorgi R, Koychev I, et al. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. *EclinicalMedicine*. 2024;74:102726.
62. Seminer A, Mulihano A, et al. Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2025;82(5):450–460.
63. Wang W, Wang Q, et al. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimers Dement*. 2024 Oct 24. doi: 10.1002/alz.14313
64. Zhang P, Mao C, et al. Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2025;21(9):e70639.

65. Mei J, Li Y, et al. SGLT2 inhibitors: a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system. *Transl Neurodegener.* 2024;13(1):41.
66. Li J, Wang X, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cognitive impairment in elderly inpatients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):485.
67. Shin A, Koo BK, et al. Risk of dementia after initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults aged 40–69 years with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2024;386:e079475.
68. Yu MG, Gordin D, et al. Protective Factors and the Pathogenesis of Complications in Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2024;45(2):227–252.
69. Nevola R, Epifani R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1703.
70. Sanyal AJ, Newsome PN, et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392(21):2089–2099.
71. Lin XF, Cui XN, et al. SGLT2 inhibitors ameliorate NAFLD in mice via downregulating PFKFB3, suppressing glycolysis and modulating macrophage polarization. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(12):2579–2597.
72. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107.
73. Wong C, Yaow CYL, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:609135.
74. Wu JY, Hsu WH, et al. A retrospective analysis of combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors versus SGLT2 inhibitor monotherapy in patients with MASLD. *Nat Commun.* 2025;16:7459.
75. Rey-Reñones C, Baena-Díez JM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: Epidemiology, Physiopathology and Prevention. *Biomedicines.* 2021;9(10):1429. doi: 10.3390/biomedicines9101429
76. Wang L, Xu R, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2421305.
77. Wang L, Wang QQ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk: target trial emulation using real-world data. *Journal of the National Cancer Institute.* 2025;117(3):476–485.
78. Dankner R, Murad H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350408.
79. Silverii GA, Monami M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *DOM.* 2024;26(3):891–900.
80. Morales DR, Bu F, Viernes B, et al. Risk of Thyroid Tumors With GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2025;48(8):1386–1394.
81. Baxter SM, Lund LC, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid.* 2025;35(1):69–78.
82. Brito JP, Herrin J, et al. GLP-1RA Use and Thyroid Cancer Risk. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;151(3):243–252.
83. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(18):1882–1887.
84. Miao X, Zhang J, et al. Research Progress of SGLT2 Inhibitors in Cancer Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:505–514.
85. Spiazzi BF, Naibo RA, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;198:110621.
86. Abrahamsi D, Tesfaye H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Short-term Risk of Bladder Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Diabetes Care.* 2022;45(12):2907–2917.
87. Radwan RM, Lu Y, Dai H, et al. GLP-1 RA Use and Survival Among Older Adults With Cancer and Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2025;8(7):e2521887.
88. Ungvari Z, Bartha Á, et al. Prognostic impact of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) expression on cancer survival and its implications for GLP-1R agonist therapy: an integrative analysis across multiple tumor types. *Geroscience.* 2025;47(3):4413–4427.
89. Bliddal H, Bays H, et al. STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *NEJM.* 2024;391(17):1573–1583.
90. Ryan M, Megyeri S, et al. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy.* 2025;45(3):177–186.



Snezhitskiy V.¹ ✉, Bellanage T.¹, Matusov E.², Kondrichina D.², Yanushka A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

Anaphylactic Shock Complicated by Acute Coronary Syndrome in a Female Patient with Allergic Bronchial Asthma: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Snezhitskiy V. – idea, concept development, literary review, preparation and editing of the article; Bellanage T. – literature review, preparation and editing of the article; Matusov E. – surgical treatment, data analysis; Kondrichina D. – diagnostics and treatment, data analysis; Yanushka A. – concept development, preparation and editing of the article.

Informed consent: the patient signed an informed consent to the anonymous publication of her data in a medical publication. The article is published in author's edition.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 11.06.2026

Contacts: vsnezh@mail.ru

Abstract

Anaphylaxis is an acute systemic hypersensitivity reaction that may result in severe cardiovascular complications. Allergic acute coronary syndrome, also called Kounis syndrome, is an uncommon manifestation that results from the release of mast cell mediators, which causes coronary vasospasm then leads to myocardial ischemia.

A retrospective clinical analysis of a hospitalized patient was carried out, covering clinical evaluation, laboratory tests, spirometry, bronchoscopy, electrocardiography, and coronary angiography. The patient had been diagnosed with mild chronic allergic bronchial asthma, which included significantly raised total IgE levels and sensitivity to several allergens. During pharmacological treatment, the patient experienced an episode of anaphylactic shock, chest pain, and electrocardiographic signs of myocardial ischemia. Coronary angiography revealed transitory coronary artery spasm without active atherosclerotic blockage, which is compatible with Type I Kounis syndrome.

Kounis syndrome should be considered in individuals who experience cardiac symptoms with severe allergic responses especially who are having anamnesis of atopic diseases with over production of immunoglobulins E. Early detection and treatment of both allergy and cardiovascular symptoms are critical for avoiding significant consequences.

Keywords: Kounis syndrome, acute coronary syndrome, anaphylaxis, bronchial asthma, ketorolac

Снежицкий В.А.¹ ✉, Белланга Т.В.¹, Матусов Е.Б.², Кондричина Д.Д.², Янушко А.В.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Анафилактический шок, осложненный острым коронарным синдромом, у пациентки с аллергической бронхиальной астмой: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Снежицкий В.А. – идея, разработка концепции, литературный обзор, подготовка и редактирование статьи; Белланга Т.В. – литературный обзор, подготовка и редактирование статьи; Матусов Е.Б. – оперативное лечение, анализ данных; Кондричина Д.Д. – диагностика и лечение, анализ данных; Янушко А.В. – разработка концепции, подготовка и редактирование статьи.

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

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 02.03.2026

Принята: 11.06.2026

Контакты: vsnezh@mail.ru

Резюме

Анафилаксия – острая системная гиперчувствительная реакция, которая может привести к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям. Редким проявлением является острый аллергический коронарный синдром, также известный как синдром Коуниса, который возникает из-за высвобождения медиаторов тучных клеток, приводящих к коронарному вазоспазму или ишемии миокарда.

Ретроспективный клинический анализ госпитализированной пациентки проводился с использованием клинической оценки, лабораторных исследований, спирометрии, бронхоскопии, электрокардиографии и коронарной ангиографии. Пациентке был поставлен диагноз умеренно персистирующей аллергической бронхиальной астмы с заметно повышенным общим уровнем IgE и чувствительностью к нескольким аллергенам. Во время фармакологической терапии при введении внутримышечно кеторолака у нее развился эпизод анафилактического шока, сопровождавшийся дискомфортом в грудной клетке и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда. Коронарная ангиография показала временный спазм коронарных артерий без значительной атеросклеротической обструкции, что соответствует синдрому Коуниса I типа.

Синдром Коуниса следует рассматривать у пациентов, у которых появляются сердечные симптомы во время тяжелых аллергических реакций. Ранняя диагностика и лечение как аллергических, так и сердечно-сосудистых проявлений крайне важны для предотвращения серьезных осложнений.

Ключевые слова: синдром Коуниса, острый коронарный синдром, анафилаксия, бронхиальная астма, кеторолак

■ INTRODUCTION

Anaphylaxis is a severe, possibly fatal systemic hypersensitivity reaction marked by fast onset and involvement of numerous organ systems, most notably the respiratory and cardiovascular. The situation is caused by immune-mediated activation of mast cells and basophils, which results in the production of a variety of inflammatory mediators such as histamine, leukotrienes, prostaglandins, cytokines, and platelet activating factor. These mediators produce vasodilation, increased vascular permeability, bronchospasm, and myocardial depression, which can progress to hypotension, respiratory compromise, and circulatory collapse if not diagnosed and treated immediately [1].

Anaphylaxis frequently causes cardiovascular symptoms such as hypotension, tachycardia, arrhythmias, and myocardial failure. However, allergic responses seldom cause acute coronary syndrome. This disorder is known as Kounis syndrome, and it involves the simultaneous occurrence of acute coronary events and hypersensitive responses. The phenomenon was initially reported in the early 1990s, and has since been increasingly recognized in clinical practice as a possible cause of myocardial ischemia following allergic responses [2].

The pathogenesis of Kounis syndrome is directly linked to mast cell activation in the coronary circulation. During allergic responses, mast cells produce a number of vasoactive and pro-inflammatory mediators, including histamine, tryptase, leukotrienes, thromboxane, and platelet-activating factor. These mediators can cause coronary artery vasospasm, endothelial dysfunction, platelet aggregation, and thrombosis. Furthermore, inflammatory mediators might destabilize atherosclerotic plaques, resulting in plaque rupture and acute coronary thrombosis [3].

Three clinical variations of Kounis syndrome have been identified based on the underlying coronary artery condition. Type I Kounis syndrome affects people with normal or near-normal coronary arteries and is characterized by transitory coronary vasospasm that leads to myocardial ischemia. Type II Kounis syndrome occurs in people with pre-existing coronary artery disease, where allergic mediator release can cause plaque rupture or thrombosis. Type III Kounis syndrome has been linked to hypersensitivity responses resulting in thrombosis of drug-eluting coronary stents [3, 4].

Although the syndrome has been linked to a variety of allergic triggers, including medicines, insect stings, foods, and environmental allergens, it remains underdiagnosed in clinical practice. One reason for this is because symptoms of allergic responses, such as dyspnea, hypotension, and chest pain, can mask or resemble those of myocardial ischemia, making identification difficult. Consequently, physicians may underestimate cardiac involvement after acute allergic responses, especially in individuals without established cardiovascular illness [5].

Patients with persistent allergic illnesses, such as bronchial asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis, may have increased mast cell reactivity and raised immunoglobulin E levels, predisposing them to allergic cardiovascular events [6]. Several recent studies have highlighted the importance of recognizing Kounis syndrome as a potential complication of severe hypersensitivity reactions, as well as the necessity for early electrocardiographic monitoring and cardiac assessment in patients presenting with anaphylaxis along with cardiovascular symptoms [7, 8].

This article reports a clinical example of anaphylactic shock exacerbated by acute coronary syndrome in a patient with allergic bronchial asthma. The purpose of the present

article is to emphasize the clinical presentation, diagnostic problems, and management concerns associated with this rare but clinically relevant illness.

■ CASE REPORT

A retrospective clinical study was conducted using the medical record of a 46-year-old female patient, B., who was hospitalized at the Allergy Department of Grodno State Medical University Clinic, Belarus, in 2024. The patient presented with recurrent dry cough, wheezing, nocturnal dyspnea, nasal congestion, and indications of allergic rhinitis.

The diagnostic assessment includes a clinical examination, laboratory tests, and instrumental diagnostic procedures. The laboratory tests included a complete blood count, biochemical blood analysis, total immunoglobulin E levels, and allergen-specific immunoglobulin testing. Instrumental tests included spirometry with bronchodilator testing, chest radiography, tracheobronchoscopy, and electrocardiography.

During the hospitalization, the patient was given pharmaceutical therapy in accordance with standard guidelines for allergic bronchial asthma, which included systemic glucocorticoids, antihistamines, bronchodilators, and supportive therapy.

The patient was diagnosed with moderate chronic allergic bronchial asthma and allergic rhinitis. Laboratory results showed leukocytosis with a white blood cell count of $17.34 \times 10^9/L$ and a total immunoglobulin E concentration exceeding 1100 IU/ml. Allergen-specific testing revealed sensitivity to animal epithelial allergens, such as cat and dog dander, as well as pollen allergens.

Spirometric testing revealed reversible airway obstruction with a considerable improvement in forced expiratory volume after bronchodilator administration, validating the diagnosis of bronchial asthma. Bronchoscopic examination revealed inflammatory alterations in the bronchial mucosa, including hyperemia, mucosal edema, and mucous discharge, revealing bilateral endobronchitis.

Case presentation in the Grodno Clinical Cardiological Center.

During outpatient therapy, the patient had a significant deterioration accompanied by symptoms of systemic hypersensitivity and cardiovascular instability. During pharmacological therapy on January 21, 2026, following an IM injection of 10 mg Ketorolac, the patient had sudden hypotension, dyspnea, broad allergic symptoms, and chest pain, suggesting the beginning of anaphylactic shock. During anaphylactic shock, electrocardiographic recordings showed transitory ST-segment anomalies that suggested myocardial ischemia. The patient was sent to the Grodno Clinical Cardiological Center.

In the Grodno Clinical Cardiological Center the PATHFAST test (01.22.2026 06:00) recorded a critically high Troponin I level of 29.596 ng/L ((0–29) ng/L), a result more than 1,000 times the normal limit that indicates severe myocardial injury.

Due to a suspicion of acute coronary syndrome, the patient had immediate coronary angiography.

Following intracoronary nitroglycerine infusion, angiography indicated transitory coronary artery spasm with no indication of severe atherosclerotic stenosis (Fig. 4, 5). The absence of obstructive coronary artery disease, together with the presence of systemic allergy symptoms, suggested an allergic cause of myocardial ischemia. Based on these results, the patient was diagnosed with Type I Kounis syndrome.



Fig. 1. ECG patients B. Registered at time 12:45 01.21.26. Sinus tachycardia, HR=134 bpm, segment ST depression in leads II, III, aVF, V5, V6

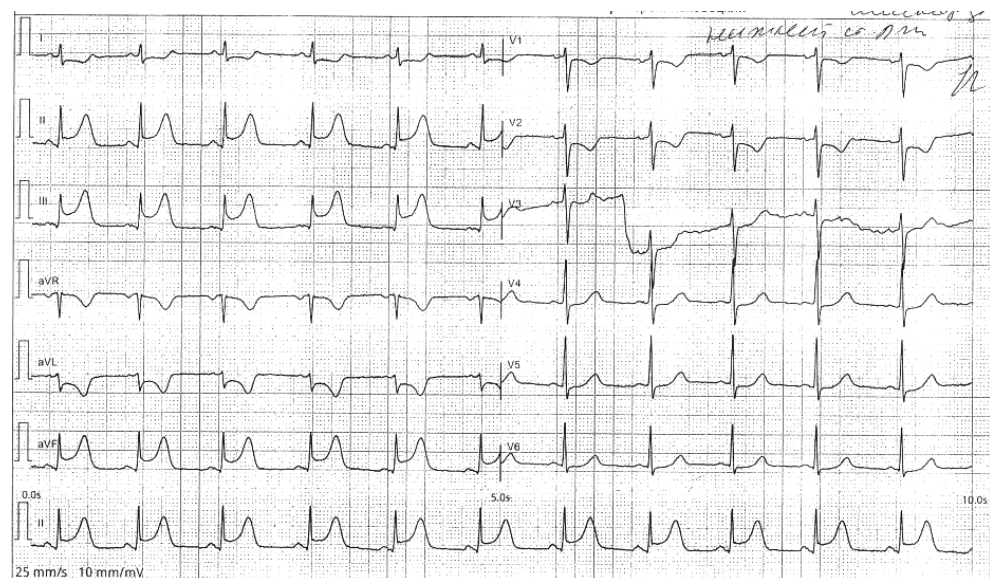
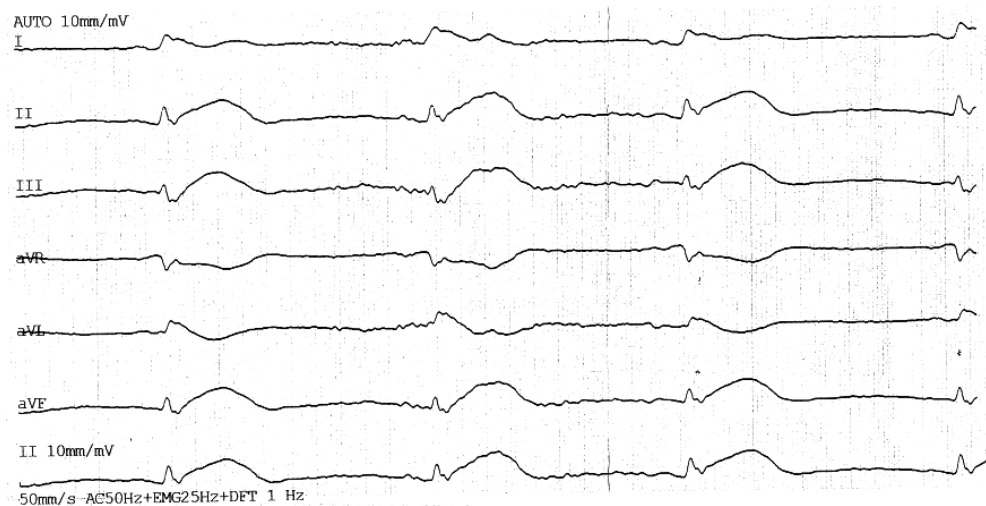
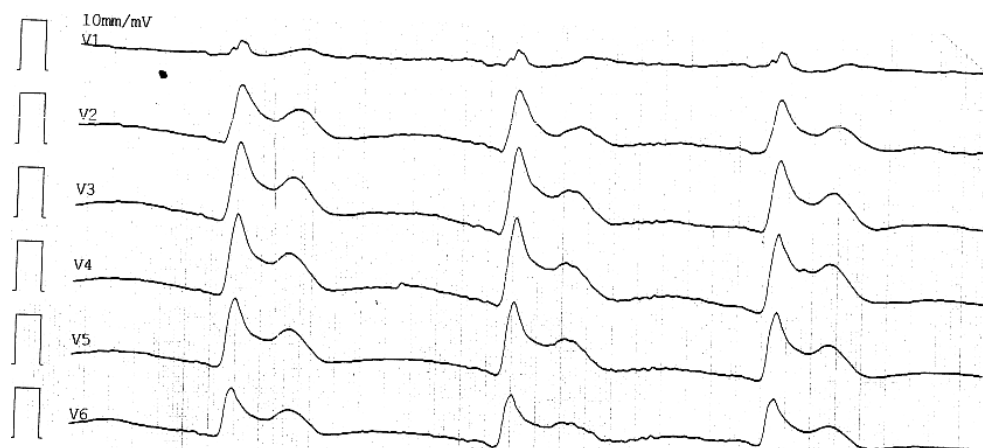


Fig. 2. ECG patients B. Registered at time 13:04 01.21.26. Sinus rhythm, HR=74 bpm, ST elevation in leads II, III, aVF



A



B

Fig. 3. ECG patients B. Registered at time 13:24 01.21.26. Widespread Acute Coronary Syndrome with ST elevation

After emergency medical care with adrenaline, oxygen therapy, corticosteroids, antihistamines, and constant cardiovascular monitoring, the patient's clinical state improved and electrocardiographic abnormalities eventually cleared (Fig. 6).

■ DISCUSSION

Kounis syndrome is a complicated combination of allergic and cardiovascular dysfunction that is increasingly recognized as a leading cause of myocardial ischemia during hypersensitivity responses. Mast cell and basophil activation leads to the production of inflammatory mediators such as histamine, leukotrienes, tryptase, and

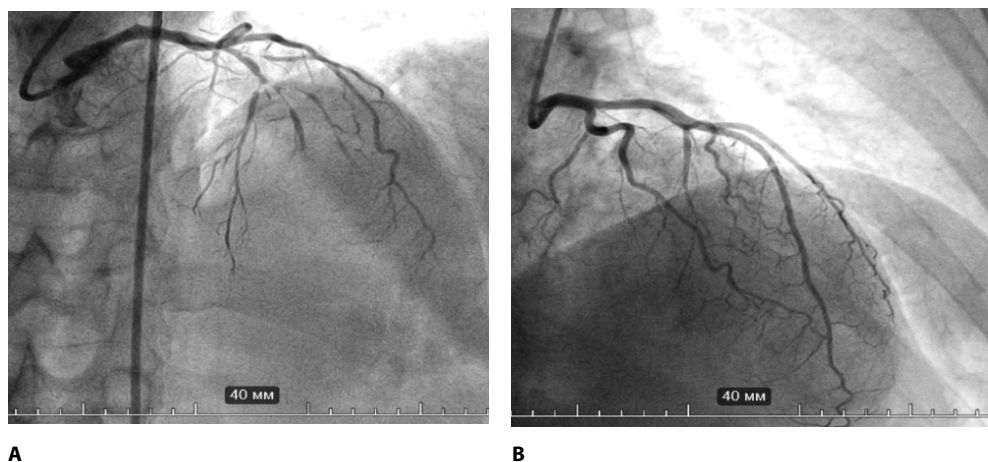


Fig. 4. CAG patients B. Left coronary artery (baseline (A) and after intracoronary nitroglycerine infusion (B))

platelet-activating factor, which causes the syndrome. These mediators may induce coronary vasospasm, enhance platelet aggregation, and cause endothelial dysfunction, eventually leading to myocardial ischemia, even in the absence of substantial coronary artery disease [2, 3].

The clinical manifestations of Kounis syndrome vary according to the existence of underlying coronary artery disease and the severity of the allergic reaction [9]. In those without pre-existing coronary illness, allergic mediator release largely induces transitory coronary vasospasm, similar to Type I Kounis syndrome. Type II Kounis syndrome, on the

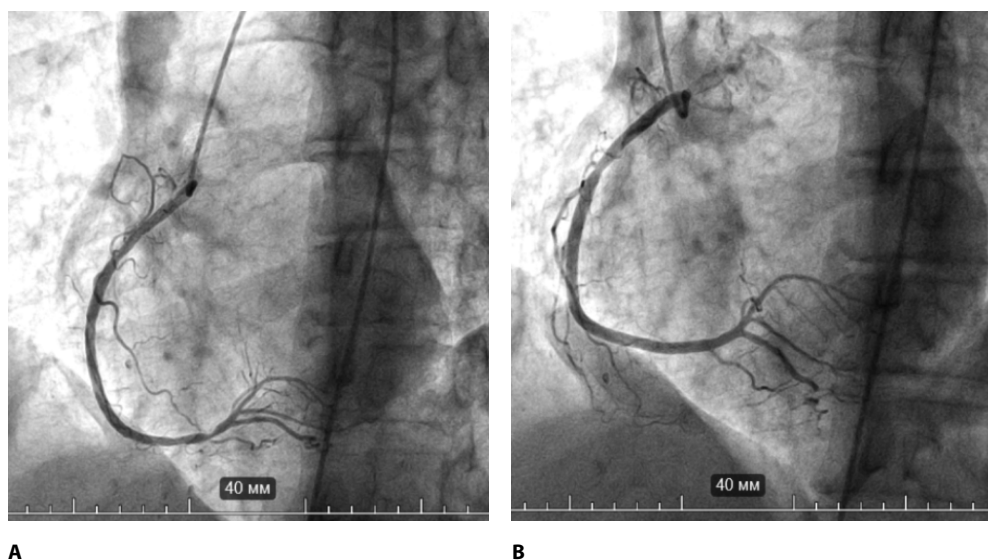


Fig. 5. CAG patients B. Right coronary artery (baseline (A), and after intracoronary nitroglycerine infusion (B))



Fig. 6. ECG patients B. Registered at time 06:17, 01.22.26y

other hand, is characterized by plaque rupture or thrombosis after allergic responses in individuals with underlying atherosclerotic plaques. Type III Kounis syndrome describes hypersensitivity responses linked with coronary stents [3, 6].

In this case, various circumstances may have led to the occurrence of allergic coronary vasospasm. The patient had allergic bronchial asthma, with significantly higher IgE levels and numerous allergen sensitizations, indicating enhanced allergic sensitivity. Pharmacological exposure during hospitalization most likely triggered systemic hypersensitivity, which resulted in anaphylactic shock and subsequent coronary vasospasm.

Recognition of Kounis syndrome remains difficult because allergic responses such as dyspnea, hypotension, and chest pain might confuse the diagnosis of myocardial ischemia. Recent studies underline the need of doing electrocardiographic monitoring and evaluating cardiac biomarkers in individuals who arrive with severe allergic responses accompanied by cardiovascular symptoms [10].

To manage this medical condition, both allergy and cardiovascular complications must be treated together. Immediate IM adrenaline, corticosteroids, antihistamines, oxygen treatment, and adequate cardiovascular monitoring are all frequent therapeutic

techniques. In rare circumstances, vasodilators can be utilized to treat cardiac vasospasm. Early detection and rapid treatment are critical to avoid potentially serious consequences [11].

■ CONCLUSION

The presented clinical case addresses an uncommon but clinically relevant consequence of severe allergic reaction in which anaphylactic shock combined with acute coronary syndrome. Clinicians should evaluate Kounis syndrome in patients who suffer chest discomfort or electrocardiographic abnormalities during hypersensitivity responses, especially those who have underlying allergic illnesses such as bronchial asthma, allergic rhinitis etc. Early diagnosis and interdisciplinary management are critical for better patient outcomes.

■ REFERENCES

1. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014 May 30;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9
2. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 1;232:1–4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124
3. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Oct 1;54(10):1545–59. doi: 10.1515/ccclm-2016-0010
4. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med.* 2016 May;30:7–10. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.004
5. Triggiani M, Montagni M, Parente R, et al. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014;14(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000071
6. Alblaihed L, Huis In 't Veld MA. Allergic Acute Coronary Syndrome-Kounis Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 Aug;43(3):503–512. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.010
7. Li J, Zheng J, Zhou Y, et al. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Feb 27;18(1):42. doi: 10.1186/s12872-018-0781-9
8. Marchesini D, Esperide A, Tilli P, et al. Allergic acute coronary syndrome: a case report with a concise review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Nov;24(22):11768–11772. doi: 10.26355/eurrev_202011_23830
9. Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Hrib SN, et al. Clinical case of allergic acute coronary syndrome (kounis syndrome) caused by cold urticaria. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(2):229–235. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-229-235>.
10. Douedi S, Odak M, Mararenko A, et al. Kounis Syndrome: A Review of an Uncommon Cause of Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Rev.* 2023 Jul-Aug 01;31(4):230–232. doi: 10.1097/CRD.0000000000000436
11. Cesarz T, Ganti L. Kounis syndrome: ST elevations in the setting of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023 Jul 24;2(4):100152. doi: 10.1016/j.jacig.2023.100152



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.3.011>



Пырочкин А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: мифы и реальность. Часть 1

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.05.2026

Принята: 22.06.2026

Контакты: morbid_ru@mail.ru

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина смертности в Республике Беларусь и в мире. В последние годы наблюдается рост этой патологии. Основу негативной тенденции составляют дислипидемия и атеросклероз. Коррекция гиперхолестеринемии внесла наибольший вклад в снижение смертности от ИБС, однако многие пациенты не получают адекватную гиполипидемическую терапию или недостаточно эффективно контролируют факторы риска. Причина во многом кроется в терапевтической инертности врачей и в том, что пациенты опасаются принимать современные препараты из группы статинов из-за большого количества устойчивых мифов об их вреде. Для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска особую актуальность представляет достижение целевых показателей липидограммы путем применения современных, в том числе комбинированных, лекарственных средств. В статье также рассматриваются самые популярные заблуждения с целью дать в руки практикующим врачам (кардиологам, терапевтам, врачам общей практики) средство для борьбы с этими мифами и повысить приверженность пациентов к терапии.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, комбинированная липидснижающая терапия, блокаторы всасывания холестерина в кишечнике, категории сердечно-сосудистого риска, розувастатин, эзетимиб, мифы

Pyrochkin A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients at High Cardiovascular Risk: Myths and Reality. Part 1

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.05.2026

Accepted: 22.06.2026

Contacts: morbid_ru@mail.ru

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the Republic of Belarus and worldwide. In recent years, an increase in this pathology has been observed. The basis of the negative trend is dyslipidemia and atherosclerosis. The correction of hypercholesterolemia has made the greatest contribution to reducing mortality from coronary heart disease, but many patients do not receive adequate lipid-lowering therapy or do not effectively control risk factors. The reason is largely due to the therapeutic inertia of medical professionals and the fact that patients are afraid to take modern drugs from the statin group due to a large number of persistent myths about their harm. For patients at high and very high cardiovascular risk, achieving target lipid profile indicators by using modern drugs, including combined ones, is of particular relevance. The article also discusses the most popular misconceptions in order to provide practicing doctors: cardiologists, therapists, and general practitioners, with a tool to challenge these myths and increase patient adherence to the therapy.

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, combination lipid-lowering therapy, intestinal cholesterol absorption inhibitors, cardiovascular risk categories, rosuvastatin, ezetimibe, myths

■ ВВЕДЕНИЕ

Республика Беларусь входит в кластер стран с очень высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), которые являются основной причиной смертности и инвалидизации во всем мире [1]. По распространенности впервые выявленной ИБС на 100 000 населения Беларусь занимает первое место в Европе среди мужчин (3677) и восьмое среди женщин (2201), по данным на 2017 год [2].

Сердечно-сосудистый риск (ССР) – это вероятность развития АССЗ у конкретного пациента в течение определенного промежутка времени. Общий ССР отражает сочетанный эффект нескольких факторов риска (ФР) в отношении оценки риска [3].

Основными причинными и модифицируемыми ФР АССЗ являются липопротеины, содержащие аполипопротеин В в крови (из которых наиболее распространены липопротеины низкой плотности (ЛПНП)), высокое артериальное давление (АД), курение, ожирение и сахарный диабет (СД). Причем важен не только факт



повышения ЛПНП, но и длительность воздействия их повышенного уровня на сосудистую стенку.

Установлено, что максимально возможное снижение уровней ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, приводит к уменьшению сердечно-сосудистых событий. Причем нижний предел показателей ЛПНП и эффект J-кривой отсутствуют [3].

Перед началом лечения необходимо исключить наличие гиперхолестеринемии (ГХС), вторичной по отношению к другим состояниям, поскольку лечение основного заболевания может улучшить липидный статус, не требуя гиполипидемической терапии. Это особенно актуально для гипотиреоза. Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, а также применением лекарственных средств (например, кортикостероидов). Кроме того, оптимизация образа жизни имеет решающее значение для всех пациентов с уровнем липидов выше оптимального [1].

При планировании гипохолестеринемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- оценить общий ССР;
- обсудить с пациентом особенности профилактики АССЗ; определить целевой уровень холестерина (ХС) ЛПНП (ХС-ЛПНП) в соответствии с категорией риска;
- подсчитать в процентах степень снижения уровня ХС-ЛПНП, необходимого для достижения целевого уровня;
- выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛПНП;
- эффективность и переносимость терапии статинами переменчивы, поэтому может потребоваться титрация дозы препарата;
- если монотерапия статином не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в т. ч. статина с эзетимибом, предпочтительно в одной лекарственной форме (у лиц очень высокого риска возможно начать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации статина с эзетимибом);
- врачу – убедить пациента в необходимости непрерывной гиполипидемической терапии [4].

Согласно международным рекомендациям по лечению ГХС и сердечно-сосудистой профилактике, основной группой лекарственных препаратов, значительно снижающих уровень ХС-ЛПНП крови, являются ингибиторы фермента β 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [1, 3].

Статины блокируют синтез холестерина в печеночной клетке и являются наиболее изученными препаратами в профилактике АССЗ. К плеiotропным эффектам статинов относят улучшение функции эндотелия, антиоксидантное и противовоспалительное действие, увеличение вазодилатирующего резерва артерий, стабилизацию атеросклеротических бляшек, а также снижение вероятности тромбообразования [5]. Для розувастатина у человека доказаны дополнительно следующие плеiotропные эффекты [6]: улучшение функции эндотелия, улучшение коронарного резерва, снижение инвалидизации после повреждения головного мозга, профилактика контраст-индуцированной нефропатии [7, 8], предупреждение перипроцедурного инфаркта миокарда [8], замедление прогрессии аортального стеноза, профилактика фибрилляции предсердий, позитивные эффекты при неалкогольной

жировой болезни печени, профилактика венозной тромбоэмболии, ренопротективный эффект и улучшение диабетической полинейропатии.

Высокоинтенсивная терапия статинами подразумевает под собой возможность снижения уровня ХС-ЛПНП $>50\%$ от исходного. На сегодняшний день только две молекулы статинов (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут или розувастатин в дозе 20–40 мг/сут) способны добиться этого результата при использовании в качестве монотерапии. Все другие препараты и режимы назначения относятся к статинотерапии умеренной и низкой интенсивности [9]. По результатам систематического обзора и метаанализа сравнительной терапевтической эквивалентности статинов розувастатин в дозе 40 мг/сут оказался эффективнее аторвастатина в дозе 80 мг/сут, среднее снижение ХС-ЛПНП составило 55% и 50% соответственно. Причем удвоение дозы статинов приводит к дополнительному снижению ХС-ЛПНП всего на 6% [10].

Причинами остаточного риска при лечении статинами являются снижение приверженности к терапии со временем, повышение экспрессии пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), уровня липопротеина (а), компенсаторное увеличение всасывания холестерина из кишечника на 20% [11].

Эзетимиб селективно подавляет кишечное всасывание пищевого и билиарного ХС, а также фитостеролов путем связывания с белком, транспортирующим ХС (Niemann-Pick C1 like 1 protein), не влияя на всасывание других жирорастворимых веществ [12]. Плейотропные эффекты эзетимиба проявляются в снижении концентрации маркеров оксидативного стресса в крови и моче, уровня СРБ, инсулинорезистентности при СД, фактора некроза опухоли α , а также экскреции с мочой альбумина [13].

Монотерапия эзетимибом приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП на 13–18%, что недостаточно для пациентов высокого и очень высокого ССР.

В связи с этим, как правило, эзетимиб назначается в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня ХС-ЛПНП, а также при непереносимости статинов [3].

Эзетимиб потенцирует действие статинов, сочетанное применение высокоинтенсивной терапии статинами с 10 мг эзетимиба приводит к снижению уровней ХС-ЛПНП в среднем на 65% [3].

На сегодняшний день четко определены целевые уровни ХС-ЛПНП в зависимости от установленной категории ССР [3, 14].

К категории высокого ССР относятся пациенты со значительным повышением одного ФР, такого как ГХС (общий ХС >8 ммоль/л, ХС-ЛПНП $>4,9$ ммоль/л), АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХ) без значимых ФР; пациенты с СД без повреждения органов-мишеней (микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия), с СД длительностью более 10 лет, или с другими дополнительными ФР: умеренная хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–44 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумин/креатинин (ОА/К) в моче <30 мг/г, или СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и ОА/К 30–300 мг/г, или СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ОА/К >300 мг/г, а также высокий риск по шкалам SCORE2 и SCORE2-OP, набравшим $\geq 10\%$, но $<20\%$ риска развития смертельных и несмертельных событий при АССЗ. Целью лечения является снижение уровня ХС-ЛПНП $>50\%$ от исходного с целевым уровнем ХС-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л.

- К категории очень высокого ССР относятся пациенты с документированным АССЗ:
- Документированное АССЗ, по клинической картине или однозначной визуализации.
 - Клинические ситуации, подтверждающие АССЗ, включают острый инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), хронические коронарные синдромы (ХКС), коронарную реваскуляризацию и реваскуляризацию других артерий, инсульт и транзиторную ишемическую атаку, аневризму аорты и заболевания периферических артерий.
 - Однозначное документирование АССЗ при визуализации возможно при наличии бляшек по данным коронарографии, или УЗИ сонных артерий (атеросклеротическая бляшка – эхогенное образование, выступающее в просвет артерии)

Таблица 1
Рекомендации по оценке ССР у лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний [14]
Table 1
Recommendations for cardiovascular risk evaluation in subjects without known cardiovascular disease [14]

SCORE2 рекомендуется использовать у практически здоровых людей моложе 70 лет без установленных АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или артериального давления для оценки 10-летнего риска развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний	I	B
SCORE2-OP рекомендуется использовать у практически здоровых людей старше 70 лет без установленных АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или артериального давления для оценки 10-летнего риска развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний	I	B
Наличие субклинического коронарного атеросклероза по данным визуализационных исследований или повышенный индекс коронарного кальция по данным КТ следует считать модификаторами риска у лиц с умеренным риском или у лиц, находящихся вблизи пороговых значений для принятия решения о лечении	Ila	B
Для улучшения определения категории риска следует учитывать модификаторы риска у лиц с умеренным риском или у лиц, находящихся вблизи пороговых значений, необходимых для принятия решения о лечении. Модификаторы риска: семейный анамнез преждевременных АССЗ (мужчины <55 лет; женщины <60 лет), этническая принадлежность высокого риска (например, южноазиаты), симптомы стресса и психосоциальные стрессоры, социальная депривация, ожирение, малоподвижный образ жизни, хронические иммуноопосредованные/воспалительные заболевания, серьезные психические расстройства, преждевременная менопауза, преэклампсия или другие гипертензивные расстройства беременности, вирус иммунодефицита человека, синдром обструктивного апноэ сна, стойко повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (>2 мг/л), повышенный уровень липопротеина (а) (>50 мг/дл (>105 нмоль/л))	Ila	B
В рамках первичной профилактики фармакологическая терапия, направленная на снижение уровня ХС-ЛПНП, рекомендуется лицам: с очень высоким ССР и уровнем ХС-ЛПНП ≥1,8 ммоль/л или с высоким ССР и уровнем ХС-ЛПНП ≥2,6 ммоль/л, несмотря на оптимизацию немедикаментозных мер для снижения ССР	I	A
В рамках первичной профилактики фармакологическая терапия, направленная на снижение уровня ХС-ЛПНП, должна рассматриваться у лиц: с очень высоким ССР и уровнем ХС-ЛПНП ≥1,4 ммоль/л, но <1,8 ммоль/л, или с высоким ССР и уровнем ХС-ЛПНП ≥1,8 ммоль/л, но <2,6 ммоль/л, или с умеренным ССР и уровнем ХС-ЛПНП ≥2,6 ммоль/л, но <4,9 ммоль/л, или с низким риском и уровнем ЛПНП ≥3,0 ммоль/л, но <4,9 ммоль/л, несмотря на оптимизацию немедикаментозных мер для снижения ССР	Ila	A

- как минимум на 0,5 мм или на 50% от величины окружающего ее комплекса интима – медиа (КИМ), или локальное утолщение КИМ $\geq 1,5$ мм), или компьютерной томографии с контрастным усилением.
- Не включает в себя некоторое увеличение параметров визуализации, таких как толщина КИМ сонных артерий.

К категории очень высокого ССР также относятся пациенты с СД с повреждением органов-мишеней (ПОМ) (микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия) или 3 и более значимыми ФР (курение, ГХС, артериальная гипертензия (АГ)), или СД 1-го типа длительностью более 20 лет; выраженной ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и ОА/К >30 мг/г); СГХ с АССЗ или с другими значимыми ФР, а также с очень высоким риском по шкале SCORE2 и SCORE2-OP, набравшим $\geq 20\%$ риска развития смертельных и несмертельных событий при АССЗ. Целью лечения является снижение уровня ХС-ЛПНП $>50\%$ от исходного с целевым уровнем ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л.

В 2025 году выделена категория экстремального ССР [14]. К ней следует отнести пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие (ОКС, ИМ, инсульт, транзиторную ишемическую атаку), которые достигли целевого уровня ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, но в течение 2 лет перенесли повторное событие в том же или другом сосудистом бассейне, а также с полисосудистым поражением. В этой ситуации рекомендуется снижать уровень ХС-ЛПНП $<1,0$ ммоль/л (Iib).

Таблица 2
Рекомендации по фармакологическому снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [14]
Table 2
Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering [14]

Пациентам, которые не могут принимать статины для снижения уровня ХС-ЛПНП и уменьшения ССР, рекомендуется нестатиновая терапия (эзетимиб, моноклональные антитела к PCSK9, бемпедоевая кислота) с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Выбор должен основываться на необходимой степени дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП	I	A
Бемпедоевая кислота рекомендуется пациентам, которые не могут принимать статины для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП	I	B
У пациентов с высоким или очень высоким ССР следует рассмотреть возможность добавления бемпедоевой кислоты к максимально переносимой дозе статина с эзетимибом или без него для достижения уровня ХС-ЛПНП	IIa	C

Таблица 3
Рекомендации по выявлению пациентов с гетерозиготной СГХ [3]
Table 3
Recommendations for identifying patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [3]

СГХ должна подозреваться у пациентов с ИБС (мужчины до 55 лет и женщины до 60 лет), у лиц с относительно ранними сердечно-сосудистыми событиями, у лиц с ксантомахомом, у лиц с выраженной ГХС (ХС-ЛПНП >5 ммоль/л у взрослых и >4 ммоль/л у детей)	I	C
Постановка диагноза рекомендуется при наличии клинических данных и, по возможности, анализа ДНК	I	C
Семейный скрининг рекомендован, если диагностирована СГХ	I	C
Пациенты с СГХ и АССЗ или другими заболеваниями очень высокого ССР наблюдаются как пациенты категории очень высокого ССР	I	C

Таблица 4
Диагностические критерии семейной ГХС (Голландская сеть липидных клиник)
Table 4
Diagnostic criteria for heterozygous familial hypercholesterolemia (Dutch Lipid Clinic Network)

Критерии	Баллы
1. Семейный анамнез	
Родственник первой степени родства (мужчины в возрасте <55 лет; женщины <60 лет) с установленным АССЗ или родственник первой степени родства с уровнем ХС-ЛПНП выше 95-го процентиля	1
Родственник первой степени родства с сухожильными ксантомами и/или роговичной дугой или дети в возрасте до 18 лет с ХС-ЛПНП выше 95-го процентиля	2
2. Клинический анамнез	
Пациент (мужчины <55 лет; женщины <60 лет) с предшествующей ИБС	2
Пациент с предшествующими (мужчины <55 лет; женщины <60 лет) цереброваскулярными заболеваниями или атеросклерозом периферических артерий	1
3. Физикальное обследование	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis в возрасте до 45 лет	4
4. Уровень ХС-ЛПНП (без лечения)	
ХС-ЛПНП >8,5 ммоль/л	8
ХС-ЛПНП 6,5–8,4 ммоль/л	5
ХС-ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л	3
ХС-ЛПНП 4,0–4,9 ммоль/л	1
5. ДНК-анализ	
Функциональные мутации рецепторов ЛПНП, аполипопротеинов В или генов PCSK9	8
Для «окончательного» диагноза семейной ГХС требуется >8 баллов	
Для «вероятного» диагноза семейной ГХС требуется 6–8 баллов	
Для «возможного» диагноза семейной ГХС требуется 3–5 баллов	

Таблица 5
Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с СД [1]
Table 5

Recommendations for the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes [1]		
Пациентам с СД 2-го типа очень высокого ССР (например, с установленным АССЗ и/или тяжелым ПОМ) рекомендуется интенсивная гиполипидемическая терапия, нацеленная на снижение уровня ХС-ЛПНП ≥50% и достижение ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л	I	A
Пациентам с СД 2-го типа старше 40 лет высокого ССР рекомендуется гиполипидемическое лечение со снижением ХС-ЛПНП ≥50% и достижение ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л	I	A
Лечение статинами может быть рассмотрено лицам в возрасте моложе 40 лет с СД 1-го или 2-го типа и доказанным ПОМ и/или уровнем ХС-ЛПНП >2,6 ммоль/л, если не планируется беременность	IIb	C
Если целевой показатель ХС-ЛПНП не достигнут, должно быть рассмотрено сочетание статинов с эзетимибом	IIa	B

Примечание: тяжелое ПОМ – скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <45 мл/мин/1,73 м²; рСКФ 46–79 мл/мин/1,73 м² плюс микроальбуминурия; протеинурия; наличие микрососудистого поражения по крайней мере трех разных локализаций (например, альбуминурия, ретинопатия и нейропатия).

Патогенез развития ГХС при ХБП включает в себя низкую экспрессию рецепторов ЛПНП, что приводит к снижению концентрации ХС-ЛПНП в гепатоцитах и компенсаторному повышению активности ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза ХС в печени. При этом аторвастатин может быть использован при любой стадии ХБП, учитывая печеночный

Таблица 6
Рекомендации по липидному контролю у пациентов с умеренно тяжелой ХБП (KDIGO 3–5-й стадии)
Table 6
Recommendations for lipid control in patients with moderate to severe CKD (KDIGO stages 3–5)

Использование статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендуется недиализным пациентам с 3–5-й стадией ХБП	I	A
Пациентам, уже принимающим статины, эзетимиб или комбинацию статина и эзетимиба во время инициации диализа, должно быть рассмотрено продолжение приема этих препаратов, особенно у пациентов с АССЗ	I	A
Пациентам с диализ-зависимой ХБП, у которых нет АССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется	III	A

Таблица 7
Рекомендации по назначению гиполипидемических лекарственных средств у пациентов с ХКС [15]
Table 7
Recommendations for the use of lipid-lowering drugs in patients with CCS [15]

Рекомендуется гиполипидемическая терапия с целевым уровнем ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижением ХС-ЛПНП ≥50% по сравнению с исходным уровнем	I	A
Всем пациентам с ХКС рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами в максимально переносимой дозе для достижения целевых показателей ХС-ЛПНП	I	A
Если цель не достигается при использовании максимально переносимой дозы статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Пациентам с непереносимостью статинов, не достигшим цели при приеме эзетимиба, рекомендуется комбинация с бемпедоевой кислотой	I	B
Пациентам, которым не удается достичь цели при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9	I	A
Пациентам, которым не удается достичь цели при использовании максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, следует рассмотреть возможность их комбинации с бемпедоевой кислотой	IIa	C
Для пациентов с рецидивирующим атеротромботическим событием (не обязательно того же типа, что и первое событие) при приеме максимальной переносимой терапии статинами можно рассмотреть целевой уровень ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л	IIb	B

Таблица 8
Рекомендации по назначению гиполипидемических лекарственных средств у пациентов с ОКС [14, 16]
Table 8
Recommendations for the use of lipid-lowering drugs in patients with ACS [14, 16]

Рекомендуется начинать или продолжать терапию высокими дозами статинов как можно раньше, независимо от начальных значений уровня ХС-ЛПНП	I	A
Цель – снижение ХС-ЛПНП на ≥50% от исходного и/или достижение ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л	I	A
Если целевой ХС-ЛПНП не достигнут через 4–6 недель на максимально переносимой дозе статина, рекомендована комбинация с эзетимибом	I	B
Если целевой ХС-ЛПНП не достигнут через 4–6 недель на максимально переносимой дозе статина и эзетимибе, рекомендовано добавить ингибитор PCSK9	I	A
Пациентам, находившимся на гиполипидемической терапии до госпитализации по поводу ОКС, рекомендуется интенсифицировать терапию	I	C
Если текущий эпизод ОКС повторился в течение менее 2 лет после первого ОКС и пациент принимал максимально переносимую дозу статина, может быть рассмотрено достижение ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л	IIb	B
Назначение комбинированной терапии статинами высокой интенсивности в сочетании с эзетимибом во время первичной госпитализации по поводу ОКС следует рассматривать у пациентов, ранее не получавших лечения и не ожидающих достижения целевого уровня ХС-ЛПНП при монотерапии статинами	IIa	B

метаболизм, за исключением пациентов с трансплантированными органами, принимающих циклоспорин. Розувастатин же имеет печеночно-почечный путь выведения, что позволяет назначать его в дозе 10 мг в сутки даже при терминальной ХБП и 5 мг в сутки у пациентов с трансплантированными органами, принимающих циклоспорин.

Комбинированная терапия статином и эзетимибом по сравнению с монотерапией статином у пациентов старше 75 лет, перенесших ОКС, оказалась более эффективной. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составило 25% [17]. Авторы связали полученный результат с лучшей переносимостью пожилыми людьми комбинированной терапии, чем высоких доз монотерапии статинами.

Несмотря на высокую распространенность болезней системы кровообращения (БСК) в Республике Беларусь, по данным второго общенационального исследования распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний – STEPS 2020, доля пациентов с БСК, принимающих статины, составляет всего 28,4% в среднем по стране, а доля пациентов, регулярно принимающих статины для профилактики или лечения болезней сердца, составляет 4,3%. Причем информация о том, какое количество пациентов достигает целевых уровней ХС-ЛПНП, вовсе недоступна.

В чем же кроется причина того, что реальное количество пациентов, охваченных терапией статинами, радикально отличается от того, кому необходимо принимать препараты, согласно существующим рекомендациям? Дело в том, что именно эта группа лекарственных средств, как ни одна другая в кардиологической практике, окружена плотной завесой мифов и заблуждений. В интернете содержится огромное количество негативной информации о статинах. Недобросовестные производители биологически активных добавок в пищу стараются переключить внимание пациентов с приема реально продлевающих жизнь препаратов на свои продукты с недоказанной эффективностью. К сожалению, многие мифы живут не только в сознании пациентов, далеких от медицины, но и в головах врачей-специалистов. Поэтому любому врачу общей практики, терапевту, кардиологу необходимо владеть современной информацией и быть готовым развеивать эти заблуждения во время обсуждения с пациентами необходимости назначения гиполипидемической терапии.

Рассмотрим ниже некоторые самые частые заблуждения и возражения и постараемся аргументировать их несостоятельность.

Таблица 9
Прием аспирина и статинов пациентами с установленным диагнозом БСК в Республике Беларусь в 2020 г. [18]

Table 9
Aspirin and statin use by patients diagnosed with CVD in the Republic of Belarus in 2020 [18]

Регион	Пациенты с БСК, принимающие аспирин, %	Пациенты с БСК, принимающие статины, %
Брестская область	50,7	41,2
Город Минск	44,0	35,3
Гомельская область	51,3	28,4
Гродненская область	74,7	13,5
Минская область	48,8	9,9
Могилевская область	51,1	28,5
Витебская область	84,1	52,4
Республика Беларусь	54,6	28,4

■ МИФ № 1: «ПРИЕМ СТАТИНОВ МОЖНО ЗАМЕНИТЬ СОБЛЮДЕНИЕМ ДИЕТЫ»

Многие пациенты при начале разговора о необходимости приема статинов говорят, что постараются снизить уровень ХС строгой диетой. Здесь прежде всего стоит обсудить с пациентом характеристики здорового питания [1]:

- увеличение потребления пищи растительного, нежели животного, происхождения;
- насыщенные жирные кислоты должны составлять <10% общей энергии, рекомендуется их замена на полиненасыщенные жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты и углеводы из цельнозерновых;
- трансненасыщенные жирные кислоты, получаемые из термически обработанных пищевых продуктов, следует минимизировать, насколько это возможно, или свести к нулю;
- <5 г общего потребления соли в день;
- 30–45 г клетчатки в день, желательно из цельнозерновых;
- ≥200 г фруктов в день (≥2–3 порций);
- ≥200 г овощей в день (≥2–3 порций);
- красное мясо должно быть уменьшено максимум до 350–500 г в неделю, термически обработанное мясо должно быть сведено к минимуму;
- рекомендуется употреблять рыбу 1–2 раза в неделю, особенно жирную;
- 30 г несоленых орехов в день;
- потребление алкоголя должно быть ограничено максимум 100 г в неделю;
- сахарсодержащие напитки (безалкогольные напитки и фруктовые соки) должны быть исключены.

Диета с ограничением животных жиров является важным компонентом здорового питания. Однако даже самое строгое ее соблюдение не может снизить уровень ХС плазмы более чем на 10–15%. Это связано с тем, что только 25% ХС поступает в организм с пищей, а оставшиеся 75% синтезируются в организме и мало зависят от характера питания. Пациентам высокого и очень высокого ССР необходимо снижать ХС-ЛПНП >50% от исходного, что невозможно без применения лекарственных средств.

Многие пациенты все-таки решают попробовать скорректировать ХС-ЛПНП только диетой. Повторная липидограмма, выполненная через 1,5–2 месяца, констатирует правоту врача.

■ МИФ № 2: «ВМЕСТО СТАТИНОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ω_3 -ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ»

«Я лучше попринимаю ω_3 -жирные кислоты, рыбий жир, льняное масло» – такую фразу очень часто можно услышать от пациентов. Здесь следует отметить, что ХС – это многоатомный спирт (стерол), а ω_3 -полиненасыщенные кислоты – компоненты жиров. И никаким количеством жиров невозможно эффективно снизить ХС в плазме крови. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, пользу которых никто не оспаривает, лучше получать из сбалансированной пищи. В обновленном систематическом обзоре и метаанализе Кокрейна 2020 г. проанализированы существующие доказательства, свидетельствующие о том, что увеличение уровня эйкозапентаеновой

Таблица 10
Рекомендации по медикаментозному лечению пациентов с гипертриглицеридемией [3, 14]
Table 10
Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridemia [3, 14]

Лицам высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л) рекомендуется лечение статинами как терапия выбора для снижения риска АССЗ	I	A
Пациентам, достигшим целевого уровня ХС-ЛПНП статинами, при уровне ТГ >2,3 ммоль/л может быть рассмотрен фенофибрат или безафибрат	IIb	B
У пациентов высокого или очень высокого ССР с повышенным уровнем ТГ (уровень ТГ натошак 1,52–5,63 ммоль/л) следует рассмотреть возможность применения высоких доз этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (2×2 г/сут) в сочетании со статином для снижения риска сердечно-сосудистых событий	IIa	B
Воланесорсен (300 мг/неделю) следует рассматривать у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (>8,5 ммоль/л), обусловленной семейным синдромом хиломикронемии, для снижения уровня триглицеридов и уменьшения риска панкреатита	IIa	B

и докозагексаеновой кислот практически не влияет на смертность или здоровье сердечно-сосудистой системы (в основном данные исследований биологически активных добавок) [19].

Единственный препарат ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот эйкозапент-этила (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты) в высокой дозе 4 г/сут (Vascera, Amarin) был одобрен FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для назначения пациентам высокого риска с целью первичной профилактики, а также пациентам с уже установленным АССЗ. Препарат рекомендуется пациентам с АССЗ либо СД с двумя и более ФР, которые уже принимают максимально переносимые дозы статинов и имеют гипертриглицеридемию ($\geq 1,7$ ммоль/л), для снижения ССР. Подтверждение основано главным образом на результатах исследования REDUCE-IT, в которое были включены 8179 пациентов. Через 4,9 года наблюдения частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, приводящая к госпитализации, реваскуляризация миокарда) в группе терапии эйкозапентэтилом была на 25% ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

На сегодняшний день применение ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот в виде лекарственных средств, а не добавок к пище рекомендуется для снижения уровня триглицеридов (ТГ) при недостаточной эффективности статинов [1, 14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом представляется наиболее целесообразным в следующих случаях:

- 1) у лиц очень высокого ССР при наличии ГХС;
- 2) если пациент перенес сердечно-сосудистое событие (ОКС, ИМ, инсульт, транзиторную ишемическую атаку), достиг целевого уровня ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л на монотерапии статинами, но в течение 2 лет перенес повторное событие в том же или другом сосудистом бассейне (целевой уровень ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л);
- 3) при недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП на максимальной дозе статина рекомендуется своевременно (4–6 недель) оценивать эффект монотерапии;
- 4) комбинированная терапия высокими дозами статинов и эзетимибом может рассматриваться во время основной госпитализации при ОКС;

- 5) может быть предпочтительна у пациентов старше 75 лет, перенесших ОКС, ввиду лучшей переносимости;
- 6) при необходимости снижения уровня ХС-ЛПНП на 60% и более;
- 7) при СГХ;
- 8) в качестве замены в тех же дозах ранее проводимой многокомпонентной терапии при достижении адекватного контроля показателей для повышения приверженности и уменьшения полипрагмазии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Visseren F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.* 2021;42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadas N., Flather M., Wilkins E., Wright L., Vos R., Bax J., Blum M., Pinto F., Vardas P.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J.* 2018;39:508–579.
3. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart. J.* 2019;00:1–78. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Ezhov M., Kukharchuk V., Sergienko I., Alieva A., Antsiferov M., Ansheles A., Arabidze G., Aronov D., Arutyunov G., Akhmedzhanov N., Balakhonova T., Barbarash O., Boytsov S., Bubnova M., Voevoda M., Galstyan G., Galyavich A., Gornyakova N., Gurevich V., Dedov I., Drapkina O., Duplyakov D., Eregin S., Ershova A., Irtyuga O., Karpov R., Karpov Yu., Kachkovsky M., Kobalava Zh., Koziolova N., Kononov G., Konstantinov V., Kosmacheva E., Kotovskaya Yu., Martynov A., Meshkov A., Nebieridze D., Nedogoda S., Obrezan A., Oleinikov V., Pokrovsky S., Ragino Yu., Rotar O., Skibitsky V., Smolenskaya O., Sokolov A., Sumarokov A., Filippov E., Halimov Yu., Chazova I., Shaposhnik I., Shestakova M., Yakushin S., Shlyakhto E. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
5. Gorbunov A., Lemina E. Mechanisms of Pleiotropic Effects of Statins. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2022;83(8):42–6. (in Russian) doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-42-46
6. Cortese F., Gesualdo M., Cortese A., Carbonara S., Devito F., Zito A., Ricci G., Scicchitano P., Ciccone M.M. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Res.* 2016;107:1–18. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.012. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26930419.
7. Prystrom A., Pyrochkin A., Chernoglas P., Borisenko T., Gavrosh T., Dechko S., Lushnikova I. Rosuvastatin (Mertenil) in the prevention of contrast-induced nephropathy after elective PCI. *Meditinskije novosti.* 2016;1:27–32. (in Russian) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7415>
8. Prystrom A., Pilotovich V., Pyrochkin A. A method for the medical prevention of contrast-induced nephropathy, myocardial injury, and infarction during percutaneous coronary intervention. Registration number: 024-0319. Year of publication: 2020. Approval date: April 25, 2019. Available at: <http://med.by/methods/book.php?book=2781> (in Russian)
9. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr, Watson K., Wilson P.W.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889–934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
10. Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):139–51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x. PMID: 20456733.
11. Lambert G., Charlton F., Rye K.A., Piper D.E. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis.* 2009;203:1–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.010
12. Altmann S.W., Davis H.R. Jr, Zhu L.J. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004;303:1201–1204.
13. Ezhov M., Sergienko I., Ahmedzanov N., et al. Dyslipidemia 2022 – how to reduce the risk and achieve the goal? *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2022;3:59–68. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislipidemiya-2022-kak-snizit-risk-i-dostich-tseli> (in Russian)
14. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., Tokgozoğlu L., Badimon L., Baigent C., Benn M., Binder C.J., Catapano A.L., De Backer G.G., Delgado V., Fabin N., Ference B.A., Graham I.M., Landmesser U., Laufs U., Mihaylova B., Nordestgaard B.G., Richter D.J., Sabatine M.S.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359–4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J.* 2026;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.
15. Vrints C. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2024;00(38):1–123.
16. Byrne R.A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2023;44(38):3720–3826.
17. Bach R.G. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):846–854.
18. World Health Organization. Regional Office for Europe (2022). *STEPS: Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus, 2020.* Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/358798> (in Russian)
19. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4. PMID: 30019766; PMCID: PMC6513557.

ОМЕГА-3

Для сосудов

Для иммунитета

Для сердца

Для глаз



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Не является лекарственным препаратом, не предназначена для лечения заболеваний. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама. Производитель: "Sochim International S.p.A.", Via Ghisolfi 86, 20007, Cornaredo (MI), Италия



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.3.012>



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нутрицевтики в управлении остаточным сердечно-сосудистым риском: фокус на липидный обмен и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.03.2026

Принята: 22.06.2026

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Несмотря на широкое использование терапии статинами, у значительной части пациентов сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, обусловленный липидным, воспалительным, тромботическим и метаболическим компонентами. В условиях Республики Беларусь фармакотерапевтические возможности коррекции остаточного риска, опосредованного липидами, существенно ограничены: бемпедовая кислота и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) не зарегистрированы, а препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот доступны только в качестве биологически активных добавок к пище. Настоящий обзор посвящен анализу места нутрицевтиков в комплексной стратегии снижения остаточного сердечно-сосудистого риска, связанного с нарушениями липидного обмена. В обзоре рассматриваются результаты ключевых исследований омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в различных формах, освещаются плеiotропные механизмы их защитного действия на сердечно-сосудистую систему, включая противовоспалительный, анти тромботический и мембраностабилизирующий эффекты, обсуждаются возможные преимущества и недостатки эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты. Представлен критический анализ доказательной базы других нутрицевтиков в коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска, опосредованного липидами: красного дрожжевого риса (монаколин К), фитостеринов, берберина, бергамота и бета-глюканов. Предложен практический алгоритм применения нутрицевтиков в условиях белорусской системы здравоохранения в комплексном ведении пациентов с нарушениями липидного обмена. Нутрицевтики рассматриваются не как альтернатива доказательной медицине, а как ее интегральная часть с учетом текущей неудовлетворенной потребности в коррекции сердечно-сосудистого риска и состояния фармацевтического рынка.

Ключевые слова: нутрицевтики, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, икосапент этил, остаточный сердечно-сосудистый риск, дислипидемия, биологически активные добавки к пище, гипертриглицеридемия, ремнантный холестерин, атерогенная дислипидемия

Golubev S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Nutraceuticals in the Management of Residual Cardiovascular Risk: Focus on Lipid Metabolism and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.03.2026

Accepted: 22.06.2026

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

Despite the widespread use of statin therapy, a significant proportion of patients retain residual cardiovascular risk due to lipid, inflammatory, thrombotic, and metabolic factors. In the Republic of Belarus, pharmacotherapeutic options for correcting residual lipid-mediated risk are significantly limited: bempedoic acid and PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors are not registered, and omega-3 polyunsaturated fatty acid preparations are available only as dietary supplements. The review analyzes the role of nutraceuticals in the comprehensive strategy for reducing residual cardiovascular risk associated with lipid metabolism disorders. Results of key studies on omega-3 polyunsaturated fatty acids in various formulations are reviewed, and the pleiotropic mechanisms of their protective effects on the cardiovascular system – including anti-inflammatory, antithrombotic, and membrane-stabilizing effects – are discussed. Potential advantages and disadvantages of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are considered. A critical analysis of the evidence for other nutraceuticals in the correction of residual lipid-mediated cardiovascular risk is also presented: red yeast rice (monacolin K), phytosterols, berberine, bergamot, and beta-glucans. A practical algorithm for using nutraceuticals in the Belarusian healthcare system for the comprehensive management of patients with lipid metabolism disorders is proposed. Nutraceuticals are considered not as an alternative to evidence-based medicine, but as its integral part, taking into account the current unmet need for cardiovascular risk correction and the state of the pharmaceutical market.

Keywords: nutraceuticals, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), icosapent ethyl, residual cardiovascular risk, dyslipidemia, dietary supplements, hypertriglyceridemia, remnant cholesterol, atherogenic dyslipidemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная кардиология достигла значительных успехов в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) благодаря широкому внедрению терапии статинами. Тем не менее остаточный ССР на фоне адекватного применения статинов по-прежнему остается нерешенной клинической проблемой [1]. По данным метаанализа CTT Collaboration (Cholesterol Treatment Trialists), включившего 170 000 участников



26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), при интенсивном применении статинов дальнейшее снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 1,0 ммоль/л приводит к уменьшению частоты инфаркта миокарда (ИМ), реваскуляризации и ишемического инсульта на 22%, а снижение уровня ХС-ЛПНП на 2–3 ммоль/л может уменьшить ССР примерно на 40–50%, что весьма существенно, но означает снижение риска лишь наполовину [2]. В когортном исследовании MESA было показано, что даже на фоне терапии статинами остаточный атеросклеротический ССР остается клинически значимым: у пациентов высокого и очень высокого риска частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достигала 14,2–19,1 и 26,7–35,6 на 1000 человеко-лет соответственно, хотя более интенсивная статинотерапия ассоциировалась со снижением риска событий на 39–62% [3].

Концепция остаточного ССР, сформулированная в рамках инициативы R3i (Residual Risk Reduction Initiative), предполагает мультифакторную природу этого явления, включающую 4 ключевых компонента: липидный (гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), наличие мелких и плотных частиц ЛПНП, являющихся наиболее атерогенными, повышение ремнантного холестерина, холестерина (а)); воспалительный (персистирующее субклиническое воспаление с повышением высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ)); тромботический (повышенная агрегация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция) и метаболический (инсулинорезистентность, метаболический синдром). Каждый из этих компонентов требует целенаправленной коррекции, выходящей за рамки стандартной статинотерапии [4].

Остаточный липидный риск является наиболее изученным и потенциально модифицируемым компонентом интегрального остаточного ССР. Статины, воздействуя преимущественно на ХС-ЛПНП, оставляют вне основного терапевтического влияния триглицериды (ТГ), ремнантный холестерин и мелкие плотные частицы ЛПНП – ключевые компоненты атерогенной дислипидемии, нередко наблюдаемой у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом. С другой стороны, понимание этой многофакторности предъявляет особые требования к максимально возможному снижению ХС-ЛПНП. Республика Беларусь, классифицированная как регион очень высокого ССР в системе SCORE2 [5], сталкивается с проблемой доступности фармакотерапевтических опций для коррекции дислипидемии. Бемпедоевая кислота, рекомендованная ESC/EAS для снижения ХС-ЛПНП у пациентов с непереносимостью статинов или не достигших целевых значений [6], не зарегистрирована в Республике Беларусь. Моноклональные антитела – ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) эволокумаб и алирокумаб, продемонстрировавшие снижение ХС-ЛПНП на 50–60% и уменьшение ССР в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, также не имеют регистрации в Республике Беларусь. Икосапент этил (торговое наименование Vascepa), единственный высокодозный препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с доказанным снижением ССР на 25% в исследовании REDUCE-IT [7], также недоступен, а препараты омега-3 ПНЖК представлены на фармацевтическом рынке Беларуси исключительно в качестве биологически активных добавок к пище (БАД), но не как лекарственные препараты.

В этих условиях нутрицевтики приобретают особое значение. Термин «нутрицевтик» был предложен S.L. DeFelice как определение пищевого продукта или его

компонента, обеспечивающего медицинские или оздоровительные преимущества, включая профилактику и лечение заболеваний [8]. При этом в качестве нутрицевтики в настоящее время могут выступать БАД, различные варианты специальной пищевой продукции, продукты растительного и иного происхождения. При этом целесообразно отличать нутрицевтики от нутриентов – питательных веществ (белки, жиры, углеводы), необходимых для нормального роста, метаболизма и поддержания жизнедеятельности организма. Нутрицевтики выходят за пределы этих базовых питательных функций и проявляют фармакологическую активность, что отличает их от обычного питания и сближает с лекарственными препаратами, хотя они имеют иной регуляторный статус. Позиционный документ International Lipid Expert Panel (ILEP), совместное заявление Italian Society of Diabetology (SID) и Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA), а также рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий определяют место нутрицевтиков прежде всего у пациентов с легкой и умеренной дислипидемией, при непереносимости статинов и как дополнение к базовой липид-снижающей терапии у отдельных категорий пациентов [9–11].

Цель настоящего описательного обзора состоит в анализе фармакологии и доказательной базы нутрицевтиков, прежде всего наиболее изученных омега-3 ПНЖК, в коррекции остаточного ССР, связанного с нарушениями липидного обмена, а также в обосновании практических подходов к их применению с этой целью в условиях Республики Беларусь. В обзоре последовательно рассмотрены концептуальные предпосылки использования нутрицевтиков, молекулярно-биологические и клинко-фармакологические эффекты омега-3 ПНЖК, ключевые клинические исследования и причины расхождений их результатов, особенности препаратов омега-3 ПНЖК на белорусском рынке БАД, место других нутрицевтиков в кардиоваскулярной профилактике, целевые популяции и алгоритм клинического использования, а также вопросы безопасности применения.

■ БИОХИМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЕГА-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК представляют собой семейство жирных кислот с первой двойной связью в позиции n-3 от метильного конца углеродной цепи. Основными представителями, имеющими клиническое значение для кардиологии, являются: альфа-линоленовая кислота (АЛК, C18:3 n-3), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, C20:5 n-3) и докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6 n-3) [12]. АЛК содержится в семенах льна, чиа, грецких орехах и рапсовом масле, однако ее клинически важная конверсия в ЭПК и ДГК у человека неэффективна: по данным систематических обзоров, только 5–10% АЛК конвертируется в ЭПК и 2–5% – в ДГК [12, 13]. Это делает прямое потребление ЭПК и ДГК из морских источников или из фармацевтических/нутрицевтических препаратов единственным клинически значимым способом достижения терапевтических концентраций этих длинноцепочечных омега-3 ПНЖК.

Фармацевтические формы омега-3 ПНЖК различаются по биодоступности. Этиловые эфиры – форма, использованная в ряде клинических исследований (REDUCE-IT, JELIS), – обладают меньшей биодоступностью при приеме натощак, но сопоставимой биодоступностью при приеме с жирной пищей. Триглицериды (нативные и реэтерифицированные) демонстрируют лучшую абсорбцию при приеме без пищи по сравнению с этиловыми эфирами. Свободные жирные кислоты обладают промежуточной биодоступностью. Выбор химической структуры действующего вещества



имеет практическое значение, поскольку она может существенно влиять на достижение терапевтических концентраций [14].

ЭПК и ДГК обладают не только общими, но и различающимися биологическими эффектами, включая неодинаковое влияние на организацию клеточных мембран, сигнальные пути, липидный профиль и сосудистую функцию [15]. ЭПК является более мощным противовоспалительным агентом, конкурируя с арахидоновой кислотой за ферменты циклооксигеназного (COX) и липоксигеназного (LOX) путей, что приводит к образованию менее провоспалительных эйкозаноидов серии 3. Кроме того, ЭПК является предшественником резольвинов серии Е – специализированных проразрешающих медиаторов, играющих ключевую роль в завершении воспаления [16]. ДГК, обладая более длинной углеродной цепью, преимущественно встраивается в клеточные мембраны, обеспечивая их структурную целостность и оптимальную текучесть, что особенно важно для кардиомиоцитов, нейронов и сетчатки [17]. Клиническая значимость этих различий требует уточнения.

Индекс омега-3 (Omega-3 Index), предложенный Harris W.S. в 2004 г., определяется как процентное содержание ЭПК+ДГК в мембранах эритроцитов и рассматривается в качестве биомаркера статуса омега-3 ПНЖК в организме [18]. По данным Harris, индекс <4% ассоциирован с высоким риском внезапной сердечной смерти, 4–8% – с промежуточным риском, а >8% – с оптимальной кардиопротекцией. Популяционные исследования показывают, что во многих странах с низким потреблением рыбы, включая часть европейских популяций, средний Omega-3 Index находится в диапазоне 4–6%, что соответствует низкому уровню обеспеченности омега-3 ПНЖК и ассоциируется с менее благоприятным профилем ССР по сравнению с целевыми значениями >8% [19].

■ ПЛЕЙОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОМЕГА-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК, прежде всего ЭПК и ДГК, снижают уровень ТГ примерно на 20–30%, причем выраженность эффекта зависит от дозы и исходного уровня ТГ; при очень высоких ТГ снижение может превышать 30% [20]. Один из ключевых механизмов гиполипидемического действия омега-3 ПНЖК включает активацию PPAR- α -рецепторов (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа), что ассоциируется с усилением β -окисления жирных кислот в печени, уменьшением доступности субстрата для синтеза ТГ, снижением продукции и секреции липопротеинов очень низкой плотности, а также с усилением периферического клиренса липопротеинов, богатых ТГ, частично через повышение активности липопротеинлипазы [21]. Имеются различия между ЭПК и ДГК в отношении влияния на ХС-ЛПНП: ЭПК, как правило, не повышает ХС-ЛПНП, тогда как ДГК может вызывать его умеренное повышение (на 3–7%); этот эффект, вероятно, частично связан со сдвигом профиля ЛПНП от мелких плотных частиц к более крупным, менее плотным частицам [22]. Последнее не позволяет трактовать влияния ДГК на ХС-ЛПНП как однозначно негативные.

Однако фармакологическая активность омега-3 ПНЖК не ограничивается гиполипидемическим эффектом. На экспериментальных моделях и в части клинических исследований показано противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК, которое реализуется через несколько механизмов: конкуренцию ЭПК с арахидоновой

кислотой за включение в фосфолипиды клеточных мембран со снижением синтеза провоспалительных эйкозаноидов; образование специализированных проразрезающих медиаторов (резольвинов серии E из ЭПК и резольвинов серии D, протектинов и марезинов из ДГК); подавление активности инфламмасомы NLRP3; снижение уровней вЧСРБ, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа [16, 17, 23, 24].

ЭПК изменяет профиль эйкозаноидов: способствует образованию тромбксана A3, обладающего более слабой проагрегантной и вазоконстрикторной активностью по сравнению с тромбксаном A2, а также увеличивает синтез простаглицлина I3, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами [25]. ЭПК также снижает синтез тромбксана A2 (мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов) и увеличивает продукцию простаглицлина I3, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. Теоретически это может умеренно повышать риск кровотечений при дозах >3 г/сут, однако в исследовании REDUCE-IT частота серьезных кровотечений не отличалась достоверно между группами икосапент этила и плацебо (2,7% vs 2,1%; $p=0,06$) [7]. ДГК также обладает антиагрегантными свойствами, снижая реактивность тромбоцитов и их агрегацию; одним из возможных механизмов является антагонизм к рецептору тромбксана A2 / простаглицдина H2, хотя для ДГК антиагрегантный эффект обычно описывают менее специфично, чем для ЭПК-зависимого сдвига эйкозаноидного профиля [25].

ЭПК встраивается в фосфолипидный бислой клеточных мембран кардиомиоцитов, снижая их ригидность и улучшая функцию ионных каналов, что может влиять на электрическую стабильность миокарда и частично объяснять снижение частоты внезапной сердечной смерти при употреблении омега-3 ПНЖК [26]. ДГК, будучи ключевым структурным компонентом мембранных фосфолипидов, также модулирует биофизические свойства мембраны – текучесть, упаковку липидов, проницаемость и активность мембранных белков [27]. Исследование EVAPORATE (2020) с использованием мультиспиральной КТ-коронароангиографии продемонстрировало, что икосапент этил в дозе 4 г/сут уменьшил объем некальцифицированных атеросклеротических бляшек на 17% по сравнению с увеличением на 109% в группе плацебо ($p<0,001$), свидетельствуя о стабилизирующем эффекте ЭПК на уязвимые атеросклеротические бляшки [28].

Таким образом, ЭПК и ДГК могут проявлять клинические эффекты за счет совокупности гипотриглицеридемического действия, модуляции мембран и внутриклеточной сигнализации, противовоспалительных и проразрезающих эффектов, влияния на эндотелиальную функцию, профиль липопротеинов и тромбоцитарную реактивность, причем профиль этих эффектов у ЭПК и ДГК не полностью совпадает.

■ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ОМЕГА-3 ПНЖК: ВЛИЯНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Многочисленные эпидемиологические данные и метаанализы убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой пользе алиментарного потребления омега-3 ПНЖК. Это важно для обоснования применения нутрицевтических форм омега-3 ПНЖК как дополнения к неполноценной диете с целью коррекции ССР [29].

Жирная морская рыба (лосось, тунец, сельдь, сардины, скумбрия) является основным пищевым источником ЭПК и ДГК; в зависимости от вида рыбы и размера порции 1 порция обычно обеспечивает около 1,0–2,4 г ЭПК+ДГК [30]. Популяции с



регулярным высоким потреблением рыбы, как правило, характеризуются более высоким Omega-3 Index, тогда как в большинстве стран мира этот показатель остается низким или очень низким [19].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что более высокое потребление рыбы ассоциировано со снижением риска фатальной ишемической болезни сердца (ИБС); значимые ассоциации наблюдались уже при употреблении рыбы 1 раз в неделю и чаще [31]. Более поздний метаанализ также подтвердил связь более высокого потребления рыбы с более низкой частотой ИБС и смертности от ИБС [32]. Эти данные нашли отражение в национальных и международных рекомендациях по питанию. Так, в Великобритании рекомендуется употреблять не менее 2 порций рыбы в неделю, включая 1 порцию жирной рыбы [33]. Совместные рекомендации Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН / ВОЗ (FAO/WHO) предусматривают базовое потребление около 250 мг ЭПК+ДГК в сутки для взрослых [34].

В метаанализе Bernasconi и соавт. (2021), включавшем только те клинические исследования, в которых вмешательством служили не диетические рекомендации, а использование пищевых добавок, содержащих ЭПК и/или ДГК от 0,4 до 5,5 г/сут (средняя доза 1221 мг/сут), результаты не показали связи между добавками и снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, но продемонстрировали статистически значимое снижение риска ИМ на 13%, фатального ИМ на 35%, частоты проявлений ИБС на 10% и смертности от ИБС на 9% [35]. Особо значимым было выявление дозозависимого характера защитных влияний омега-3 ПНЖК: каждый дополнительный 1 г/сут ЭПК+ДГК был связан со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 5,8%, а риска ИМ – на 9% [35].

Дополнительный интерес представляет недавний метаанализ Chao и соавт. (2024), включивший 12 рандомизированных клинических исследований и 29 913 пациентов с установленной ИБС. В этот метаанализ были также включены различные препараты на основе омега-3 ПНЖК у пациентов с ИБС, что само по себе создает клиническую и фармакологическую гетерогенность. В общей выборке добавки омега-3 ПНЖК не обеспечивали статистически значимого снижения интегральной конечной точки серьезных сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск 0,93; 95% ДИ 0,85–1,01; $p=0,09$), однако ассоциировались со снижением общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска ИМ, реваскуляризации, внезапной сердечной смерти, а также госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии [36]. При этом влияние на риск инсульта статистически значимым не было. В подгрупповом анализе более благоприятные сердечно-сосудистые эффекты наблюдались при ЭПК-содержащих вмешательствах и у пациентов с исходным повышенным уровнем ТГ, что поддерживает представление о неоднородности класса омега-3 ПНЖК и о возможных преимуществах ЭПК в определенных клинических контекстах.

Заметим, что отсутствие статистически значимого влияния на композитную конечную точку обоих метаанализов, состоящую из нескольких сердечно-сосудистых событий, при одновременном снижении ряда ее отдельных компонентов не является внутренним противоречием. Композитные конечные точки нередко оказываются менее чувствительными к избирательному влиянию вмешательства на отдельные события, особенно если эффект выражен неодинаково для разных компонентов.

Приведенные данные подтверждают клиническую обоснованность нутрицевтического восполнения уровня ЭПК и ДГК у пациентов повышенного ССР, прежде всего с целью профилактики ИБС и ее осложнений. В условиях Республики Беларусь это, вероятно, актуально для значительной части населения, учитывая невысокое потребление рыбы и рыбопродуктов по сравнению с рекомендуемыми уровнями.

■ КЛЮЧЕВЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ОМЕГА-3 ПНЖК

Современная доказательная база конкретных препаратов омега-3 ПНЖК в коррекции ССР складывается из ряда крупных РКИ с различными результатами (табл. 1), понимание которых важно, в частности, для правильной интерпретации роли нутрицевтиков этого класса в сердечно-сосудистой профилактике [29].

В РКИ JELIS (2007) было включено 18 645 японских пациентов с гиперхолестеринемией, рандомизированных в группу ЭПК 1,8 г/сут на фоне статина или в группу монотерапии статином. За 4,6 года наблюдения ЭПК снизила частоту серьезных коронарных событий на 19% (относительный риск (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,95; $p=0,011$). В подгруппе с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л снижение риска составило 53%. Ограничением исследования является открытый дизайн без плацебо [37].

Исследования ASCEND (2018) и VITAL (2019) были сходными по дизайну и оценивали эффективность первичной сердечно-сосудистой профилактики у 15 480 и 25 871 пациента соответственно. В ASCEND были включены пациенты с СД и имевшие более высокий ССР. В обоих исследованиях изучалось влияние омега-3 ПНЖК 1 г/сут (840 мг ЭПК+ДГК) на составную конечную точку сердечно-сосудистых осложнений. В ASCEND не было выявлено значимого снижения первичной конечной точки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,87–1,08) при медиане наблюдения 7,4 года [38]. В VITAL также не достигнута статистическая значимость по основной конечной точке (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,06) при медиане наблюдения 5,3 года, однако наблюдалось снижение риска ИМ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,90) [39]. Основной особенностью этих исследований и, возможно, их ограничением явилась низкая доза ЭПК+ДГК.

В РКИ STRENGTH (2020) вошли 13 078 пациентов высокого ССР, рандомизированных в группу приема омега-3 ПНЖК (ЭПК+ДГК) 4 г/сут или кукурузного масла (плацебо). Исследование было досрочно прекращено в связи с нейтральным результатом: ОР 0,99 (95% ДИ 0,90–1,09; $p=0,84$) [40]. Ключевой особенностью исследования было применение ЭПК+ДГК в высокой дозе, а также кукурузного масла в качестве плацебо.

Иные результаты были получены в РКИ REDUCE-IT (2019), вызывающем в настоящее время наибольший интерес. Были изучены 8 179 пациентов, получавших статинотерапию, с уровнем ТГ 1,52–5,63 ммоль/л и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с дополнительными факторами риска. Икосапент этил (ЭПК) в дозе 4 г/сут по сравнению с группой плацебо (минеральное масло) снизил частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,68–0,83; $p<0,001$). NNT (число пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки) составило 21 за 4,9 года [7].

В недавнем РКИ RESPECT-EPA (2024) у 2 506 пациентов со стабильной ИБС (вторичная профилактика) ЭПК в комбинации со статином привела к численно более низкой

величине сердечно-сосудистых осложнений при статистически значимом снижении числа коронарных событий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97). Эти результаты не позволили ни отвергнуть, ни окончательно подтвердить гипотезу о клинической значимости терапии чистой ЭПК в виде икосапент этила [41].

Противоречие между положительным результатом REDUCE-IT и нейтральным результатом STRENGTH стало одной из наиболее обсуждаемых тем последних лет в кардиологии. Ряд аргументов позволяет взвешенно оценить это расхождение. В качестве плацебо в REDUCE-IT использовалось минеральное масло, при этом в данной

Таблица 1
Сравнительная характеристика ключевых рандомизированных клинических исследований препаратов омега-3 ПНЖК
Table 1
Comparative characteristics of key randomized clinical trials of omega-3 PUFA preparations

Исследо- вание	N	Пре- па- рат	Доза ПНЖК, г/сут	Плацебо	Популя- ция	Первичный исход	ОР (95% ДИ)
JELIS (2007)	18 645	ЭПК	1,8	–	Гиперхолестеринемия	Большие коронарные события: внезапная ССС, фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ангиопластика/стентирование или АКШ	0,81 (0,69–0,95)
ASCEND (2018)	15 480	ЭПК+ ДГК	0,84	Оливковое масло	СД без ССЗ	Серьезные сосудистые события: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт / ТИА или смерть от сосудистых причин	0,97 (0,87–1,08)
VITAL (2019)	25 871	ЭПК+ ДГК	0,84	Оливковое масло	Первичная профилактика	Большие сердечно-сосудистые события – ИМ, инсульт, ССС	0,92 (0,80–1,06)
REDUCE-IT (2019)	8 179	ИПЭ (ЭПК)	4,0	Минеральное масло	ССЗ или СД; ТГ 1,52–5,63 ммоль/л на фоне статины	Комбинированный сердечно-сосудистый исход: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия	0,75 (0,68–0,83)
STRENGTH (2020)	13 078	ЭПК+ ДГК	4,0	Кукурузное масло	Высокий ССР и ТГ 2,03–5,64 ммоль/л	Большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	0,99 (0,90–1,09)
RESPECT- EPA (2024)	2 506	ИПЭ (ЭПК)	1,8	–	Стабильная ИБС	Большие сердечно-сосудистые события: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация	0,79 (0,62–1,00)

Примечания: ИПЭ – икосапент этил; ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота; ССР – сердечно-сосудистый риск; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ССС – сердечно-сосудистая смерть; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТГ – триглицериды.

группе было отмечено повышение ХС-ЛПНП примерно на 2%, вЧСРБ – примерно на 32%, а также повышение уровней аполипопротеина В и Lp(a) [7]. Это справедливо ставит под сомнение часть наблюдавшихся в этом РКИ эффектов ЭПК в форме икосапент этила. Вместе с тем ряд факторов свидетельствует в пользу реального терапевтического эффекта: снижение ССР было устойчивым во всех predetermined подгруппах; даже с учетом гипотезы о неблагоприятном влиянии минерального масла в группе плацебо предполагаемый эффект икосапент этила, по-видимому, остается клинически значимым [28, 42].

Вторым важным объяснением расхождений между REDUCE-IT и STRENGTH может быть различие в составе применявшихся вмешательств: чистая ЭПК в первом случае и комбинация ЭПК+ДГК во втором. Накопленные экспериментальные и клинико-фармакологические данные свидетельствуют о том, что ЭПК и ДГК не являются полностью взаимозаменяемыми и могут по-разному влиять на мембранную организацию, липопротеиновый профиль и сигнальные пути воспаления и атеротромбоза [43]. Как уже отмечалось, ДГК, в отличие от ЭПК, может умеренно повышать уровень ХС-ЛПНП, тогда как ЭПК в большей степени связывают с мембранопротективными, противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. Вместе с тем вопрос о преимуществах чистой ЭПК перед комбинацией ЭПК+ДГК окончательно не решен. ДГК обладает собственными положительными биологическими эффектами, включая мембраномодулирующее действие, влияние на сосудистую функцию и тромбоцитарную реактивность, а также имеет важное значение для здоровья нервной системы, развития плода и поддержания функции сетчатки [15].

■ ОМЕГА-3 ПНЖК В БЕЛАРУСИ: РЕАЛИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА И СЛЕДСТВИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В Республике Беларусь ситуация с доступностью препаратов омега-3 ПНЖК существенно отличается от стран ЕС и США. Высокодозовый лекарственный препарат ЭПК в виде икосапент этила (Vascera/Vazkera), одобренный регуляторными агентствами EMA и FDA для снижения ССР, не зарегистрирован в Беларуси. Напротив, фармацевтический рынок страны насыщен БАД, содержащими разные количества ЭПК и ДГК различной степени и характера очистки. Это создает клиническую дилемму: доказательная база свидетельствует о возможности применения омега-3 ПНЖК для снижения остаточного ССР, опосредованного ТГ, тогда как доступные продукты могут существенно отличаться от препаратов, использованных в клинических исследованиях, по составу, чистоте, концентрации и стандартизации [29].

Из предшествующего анализа доказательной базы следует, что при выборе нутрицевтика, содержащего омега-3 ПНЖК, с целью коррекции остаточного ССР необходимо учитывать состав продукта и ориентироваться на высокую концентрацию ЭПК+ДГК; в практическом отношении целесообразны препараты, обеспечивающие не менее 600–700 мг ЭПК+ДГК на 1 г капсулу. В контексте коррекции остаточного ССР потенциальным преимуществом может считаться преобладание ЭПК в составе. Предпочтительной может рассматриваться форма ТГ (в том числе реэтерифицированных), которая в сравнительных исследованиях демонстрировала более высокую биодоступность по сравнению с этиловыми эфирами, особенно при приеме натощак [14]. Для снижения риска контаминации целесообразно выбирать продукты, прошедшие современные методы очистки, включая молекулярную дистилляцию, с

Таблица 2
Критерии выбора препаратов омега-3 ПНЖК для коррекции остаточного липидного сердечно-сосудистого риска в условиях белорусского рынка биологически активных добавок
Table 2
Criteria for selecting omega-3 PUFA preparations for correcting residual lipid cardiovascular risk in the Belarusian dietary supplement market

Параметр	Оптимальные характеристики	Неоптимальные характеристики	Комментарий
Содержание ЭПК+ДГК	≥60–70% (≥600–700 мг на 1 г)	15–50% (300–500 мг на 1–2 г)	Низкая концентрация → высокая таблеточная нагрузка
Соотношение ЭПК:ДГК	Преобладание ЭПК	1:1 или с преобладанием ДГК	ЭПК имеет максимальную доказательную базу
Очистка	Молекулярная дистилляция	Не всегда выполняется / указана	Удаление ПХБ, диоксинов, ртути, тяжелых металлов
Целевая суточная доза ЭПК+ДГК	2–4 г/сут (минимум 2 г/сут для снижения ТГ)	Дозы 0,5–1 г/сут	Число капсул/сут для достижения 2 г – ключевой параметр

Примечания: ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота; ТГ – триглицериды; ПХБ – полихлорированные бифенилы.

подтвержденным контролем содержания полихлорированных бифенилов, диоксинов, ртути и других примесей. Для снижения уровня ТГ обычно применяются дозы 2–4 г/сут ЭПК+ДГК, причем наиболее убедительная доказательная база при гипертриглицеридемии имеется для дозы 4 г/сут (табл. 2).

Примером препарата омега-3 ПНЖК на белорусском фармацевтическом рынке, соответствующего приведенным критериям, является БАД Триглицор, содержащая в одной капсуле 850 мг омега-3 ПНЖК на 1 г содержимого капсулы, в том числе 470 мг ЭПК и 380 мг ДГК, а также 12 мг витамина Е в качестве антиоксиданта [44]. Согласно декларации производителя, принятой регуляторным органом при регистрации данного препарата, на всех этапах производства химический состав и структура рыбьего жира сохраняются, т. е. препарат содержит нативные ТГ. Применяемые процессы фильтрации, дезодорации и дистилляции направлены на удаление примесей, летучих соединений и запаха. Форма выпуска позволяет реализовать схему приема 2–4 г/сут (2–4 капсулы/сут).

■ **ДРУГИЕ НУТРИЦЕВТИКИ В КОРРЕКЦИИ ОСТАТОЧНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, ОПОСРЕДОВАННОГО ЛИПИДАМИ**

При рассмотрении возможностей применения других нутрицевтиков с целью дополнительной коррекции липидного обмена – красного дрожжевого риса (КДР), берберина, фитостеринов, бергамота, бета-глюканов – следует ясно понимать их ограниченные по сравнению со статинами величину эффекта и доказательную базу. Ценность нутрицевтиков в первую очередь состоит в дополнительных механизмах действия и эффектах, выходящих за рамки воздействия стандартной статинотерапии и позволяет адресно воздействовать на компоненты остаточного ССР, не корригируемые последней. Во всех случаях нутрицевтики следует рассматривать как дополнение к базовой фармакотерапии (при наличии показаний к ней) и модификации образа жизни.

КДР является традиционным ферментированным ингредиентом китайской кухни и представляет собой продукт ферментации рисовой крупы в присутствии гриба *Monascus purpureus*. Основное биологически активное вещество КДР – монаколин К – химически идентично ловастатину и действует через ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Клинические данные демонстрируют снижение ХС-ЛПНП на 15–25% при дозе монаколина К 10 мг/сут [45]. EFSA (Научная группа Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов) в 2011 г. одобрило заявление о пользе для здоровья монаколина К в дозе 10 мг/сут [46], однако Европейская комиссия в 2022 г. ограничила содержание монаколина К в пищевых добавках до <3 мг на суточную дозу в связи с опасениями, связанными с безопасностью [47]. Поскольку монаколин К химически идентичен ловастатину, он несет свойственные статинам риски: потенциальные мио- и гепатотоксичность, необходимость мониторинга печеночных ферментов. При истинной непереносимости статинов, обусловленной миопатией, монаколин К может вызывать аналогичные нежелательные реакции. КДР может использоваться у пациентов низкого ССР без установленных показаний к назначению статинов. Применение в сочетании со статинами необоснованно и может быть небезопасно. КДР доступен в Беларуси в составе ряда БАД.

Фитостерины (бета-ситостерин, кампестерин, стигмастерин) и их насыщенные аналоги – фитостанолы – снижают абсорбцию холестерина в кишечнике путем конкурентного вытеснения его из мицелл. По данным метаанализа Katan и соавт. (2003), прием 2 г/сут фитостеринов приводит к снижению ХС-ЛПНП на 8–15%; при повышении дозы до 3 г/сут при добавлении к статинам – еще на ~12% [48]. Руководство ESC/EAS по лечению дислипидемий (2019) рекомендует фитостерины/фитостанолы в качестве дополнения к статинотерапии у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛПНП [11]. В Беларуси доступны в виде БАД.

Берберин – изохинолиновый алкалоид, получаемый из растений рода *Berberis* (барбарис), – обладает многокомпонентным гиполипидемическим действием: ингибирование PCSK9 с повышением рециклинга рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, активация фермента AMPK (протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом) со снижением де-ново липогенеза, снижение абсорбции холестерина в кишечнике [9]. Метаанализ Dong и соавт. (2013), включивший 11 РКИ, показал, что берберин в дозе 500–1500 мг/сут снижает общий холестерин на 0,61 ммоль/л, ТГ на 0,50 ммоль/л и ХС-ЛПНП на 0,65 ммоль/л [49]. В условиях недоступности ингибиторов PCSK9 в Беларуси берберин представляет интерес, частично заполняя этот терапевтический пробел. Дополнительным преимуществом является способность данного вещества снижать массу тела и улучшать гликемический контроль через активацию AMPK, что актуально для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа. В Беларуси препараты берберина доступны в виде БАД.

Полифенольный экстракт бергамота (*Citrus bergamia*) содержит характерные флавоноиды, включая брутиеридин и мелитидин, которые ранее рассматривались как структурные аналоги статинов. В настоящее время предполагается, что гиполипидемическое действие бергамота связано не столько с прямым ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, сколько с комплексным влиянием на синтез и абсорбцию холестерина, включая AMPK-зависимые механизмы. В клиническом исследовании Mollase и соавт. у 237 пациентов с гиперлипидемией полифенольная фракция бергамота улучшала показатели липидного профиля и гликемии, однако эти данные требуют

подтверждения в более крупных РКИ [50]. Научно-практический интерес к бергамоту связан с потенциальным одновременным влиянием на несколько компонентов атерогенной дислипидемии – ХС-ЛПНП, ТГ и ХС-ЛПВП, что делает его особенно привлекательным при метаболическом синдроме, хотя доказательная база на сегодняшний

Таблица 3
Нутрицевтики для коррекции липидных компонентов остаточного сердечно-сосудистого риска
Table 3
Nutraceuticals for correcting lipid components of residual cardiovascular risk

Нутрицевтик	Механизм действия	Коррекция компонентов риска	Уровень доказательности	Клинические показания / Комментарии
Омега-3 ПНЖК	Снижение синтеза липопротеинов очень низкой плотности; активация PPAR-α; модуляция воспаления и эйкозаноидного профиля	ТГ ↓↓; ремнантный ХС ↓; вчСРБ ↓/↔; ХС-ЛПВП ↔/↑; ХС-ЛПНП ↔ при ЭПК, ↔/↑ при ДГК	Высокий – для снижения ТГ и коррекции атерогенной гипертриглицеридемии. Умеренный – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидемия, остаточный ССР при повышенных ТГ
Фитостерины	Конкурентное снижение кишечной абсорбции холестерина	ХС-ЛПНП ↓; ХС-не-ЛПВП ↓; ТГ ↔; ХС-ЛПВП ↔	Высокий – для умеренного снижения ХС-ЛПНП; низкий – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Легкая/умеренная гиперхолестеринемия; дополнение к диете и базовой липидснижающей терапии
Берберин	Повышение экспрессии LDL-рецепторов; ингибирование PCSK9; активация AMPK	ХС-ЛПНП ↓; ТГ ↓; ХС-ЛПВП ↑; ремнантный ХС ↓	Умеренный – для коррекции липидного спектра; низкий – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Атерогенная дислипидемия, метаболический синдром, непереносимость или недостаточная эффективность статинов
Бергамот	Ограничение абсорбции холестерина (?); активация AMPK (?)	ХС-ЛПНП ↓; ТГ ↓; ХС-ЛПВП ↑↔	Низкий – данные основаны преимущественно на небольших клинических исследованиях	Легкая/умеренная дислипидемия, метаболический синдром
Красный дрожжевой рис	Статиноподобное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы за счет монаколина К	ХС-ЛПНП ↓; ХС-не-ЛПВП ↓; ТГ ↓/↔	Высокий – для липидснижающего эффекта; низкий – для самостоятельного места в профилактике исходов; имеются ограничения по безопасности и регуляторные ограничения	Легкая/умеренная гиперхолестеринемия при отсутствии показаний к статинам, отказ пациента от приема статинов при наличии показаний (вынужденная мера)
Бета-глюканы	Связывание желчных кислот в кишечнике; снижение их реабсорбции; повышение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени	ХС-ЛПНП ↓; ТГ ↔; ХС-ЛПВП ↔	Умеренный – для коррекции липидного спектра и по влиянию на риск ИБС	Компонент комплексной диетической стратегии коррекции дислипидемии; широкодоступны в виде традиционных продуктов и БАД

Примечания: ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-не-ЛПВП – холестерин не-ЛПВП; ИБС – ишемическая болезнь сердца; БАД – биологически активная добавка; ССР – сердечно-сосудистый риск; AMPK – протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом.

день остается ограниченной. Зарегистрированные стандартизованные препараты бергамота в Республике Беларусь на момент подготовки обзора не выявлены.

Бета-глюканы – растворимые пищевые волокна овса и ячменя – снижают уровень ХС-ЛПНП преимущественно за счет связывания желчных кислот в кишечнике, уменьшения их реабсорбции и компенсаторного повышения экспрессии рецепторов ЛПНП в печени. По данным метаанализа РКИ, потребление не менее 3 г/сут овсяного бета-глюкана сопровождается снижением ХС-ЛПНП примерно на 0,25 ммоль/л [51]. FDA одобрило заявление о пользе для здоровья бета-глюканов овса/ячменя при суточном потреблении 3 г как части диеты, направленной на снижение риска ИБС [52]. Практическая ценность бета-глюканов состоит в их доступности в составе пищевых продуктов и добавок; эффект остается умеренным, но клинически значимым как компонент комплексной диетической коррекции дислипидемии (табл. 3).

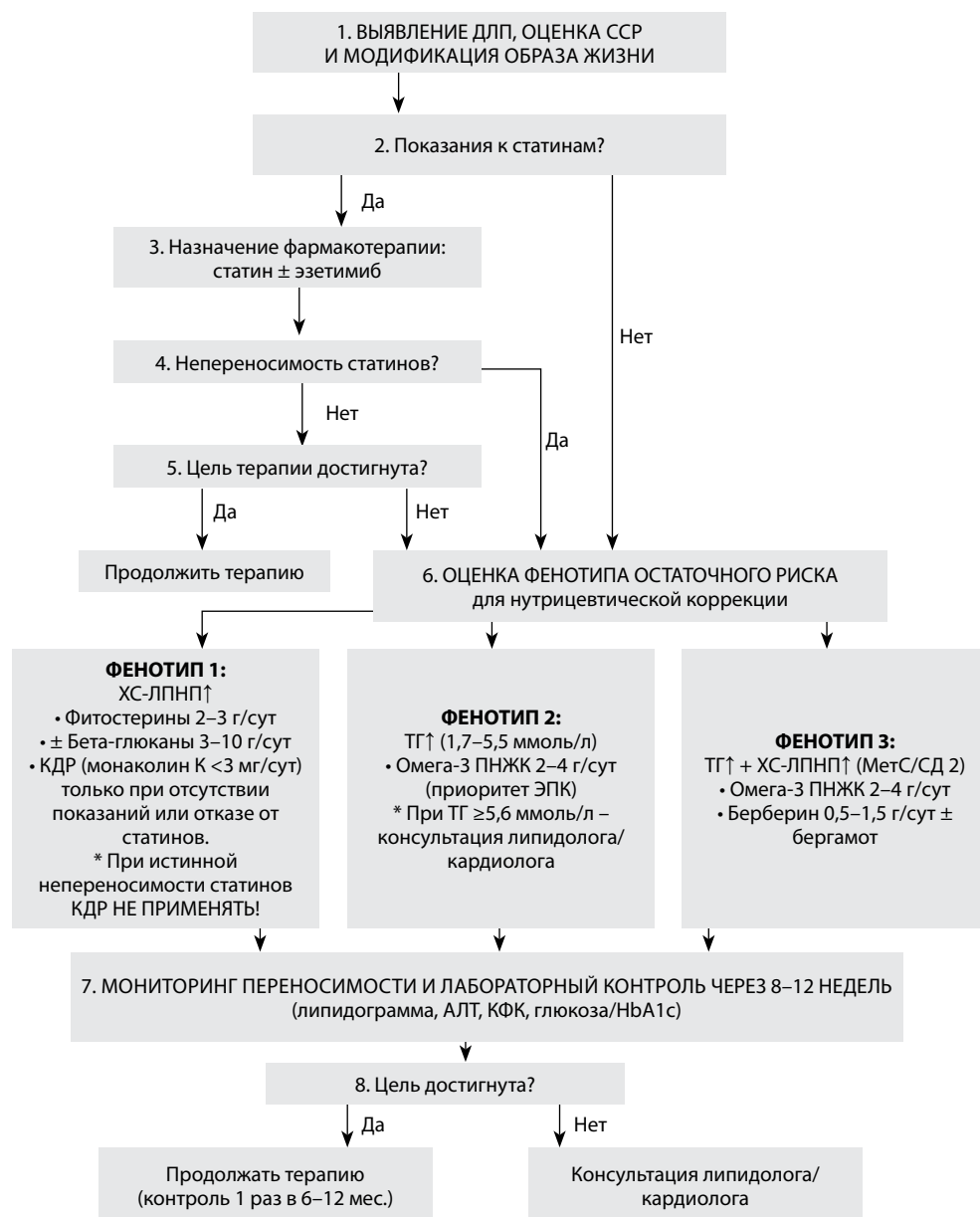
■ ЦЕЛЕВЫЕ ПОПУЛЯЦИИ И ПРАКТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИЦЕВТИКОВ

Имеется экспертный консенсус по определенным клиническим ситуациям, когда включение нутрицевтиков в программу коррекции ССР, опосредованного липидами, целесообразно [9]: 1) невозможность применения статинов (истинная непереносимость или отказ пациента в силу эффекта ноцебо/друцебо (ожидание пациентом негативных побочных эффектов); 2) пациенты низкого ССР, которым, по современным представлениям, статины не показаны; 3) пациенты высокого ССР в составе комплексной терапии (как правило, на фоне статинов и эзетимиба). На основании этих 3 фенотипов пациентов, представленных выше данных и с учетом особенностей локального фармацевтического рынка предлагается пошаговый алгоритм интеграции нутрицевтиков в оказание медицинской помощи пациентам с ССР, на фоне применения базисных гиполипидемических средств, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь (см. рисунок).

■ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Безопасность нутрицевтиков является ключевым аспектом их клинического применения. Несмотря на распространенное восприятие нутрицевтиков как «безопасных натуральных средств», ряд из них обладает фармакологической активностью, сопоставимой с лекарственными препаратами, и соответствующим профилем нежелательных реакций. Врач обязан подходить к применению нутрицевтиков с тем же уровнем ответственности, что и при назначении лекарственных препаратов, включая тщательный сбор анамнеза, оценку лекарственных взаимодействий и мониторинг нежелательных эффектов [9, 10]. Важным аспектом является также проактивный опрос пациента на предмет самостоятельного применения БАД, специализированных пищевых продуктов и других нутрицевтиков с целью своевременной и адекватной коррекции.

Профиль безопасности омега-3 ПНЖК в целом благоприятный; наиболее клинически значимы 2 нежелательных эффекта. Повышение риска фибрилляции предсердий (ФП) является дозозависимым и наблюдалось в ряде крупных РКИ: ASCEND [38], REDUCE-IT [7], STRENGTH [40] и RESPECT-EPA [41]. У пациентов с предрасположенностью к пароксизмам ФП (пожилой возраст, предшествующие эпизоды ФП, дилатация



Практический алгоритм применения нутрицевтиков у пациентов с дислипидемией и остаточным сердечно-сосудистым риском в системе здравоохранения Республики Беларусь

Примечание: ДЛП – дислипидемия; ССР – сердечно-сосудистый риск; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КДР – красный дрожжевой рис; МетС – метаболический синдром; ЭПК – эйкозопентаеновая кислота; АЛТ – аланиновая трансаминаза; КФК – креатинфосфокиназа; НbA1c – гликированный гемоглобин

A practical algorithm for using nutraceuticals in patients with dyslipidemia and residual cardiovascular risk in the healthcare system of the Republic of Belarus

левого предсердия) перед назначением высоких доз омега-3 ПНЖК необходимо оценить соотношение пользы и риска, а в процессе лечения – проводить периодический мониторинг электрокардиограммы. Теоретически антиагрегантные свойства омега-3 ПНЖК при дозах >3 г/сут могут повышать риск кровотечений, однако в исследованиях REDUCE-IT и STRENGTH достоверного увеличения частоты клинически значимых кровотечений не зафиксировано [7, 40]. При совместном применении с антикоагулянтами необходим более тщательный контроль и самоконтроль на предмет возникновения кровотечений, при применении варфарина – более тщательный контроль МНО). Желудочно-кишечные нежелательные эффекты (рыбный вкус, запах, тошнота) минимальны и практически не отмечаются при приеме с пищей [9, 10].

Профиль безопасности КДР идентичен профилю статинов в силу химического тождества монаколина К и ловастатина. Миотоксичность – наиболее значимый нежелательный эффект: диапазон от миалгии до редко встречающегося рабдомиолиза; обязателен мониторинг КФК до начала и в процессе приема. Важно подчеркнуть: при истинной непереносимости статинов, обусловленной миопатией, монаколин К может воспроизводить аналогичные нежелательные эффекты, что существенно ограничивает применение КДР именно в этой ситуации. Гепатотоксичность встречается редко; контроль трансаминаз рекомендован до начала терапии и через 8–12 недель применения. КДР противопоказан при беременности, лактации, тяжелой печеночной недостаточности, одновременном применении статинов и фибратов (риск аддитивной миотоксичности). Монаколин К метаболизируется ферментом CYP3A4, и его системные концентрации могут повышаться при параллельном применении препаратов – сильных ингибиторов CYP3A4 [10].

Желудочно-кишечные нежелательные эффекты (диарея, метеоризм, тошнота) берберина носят дозозависимый характер, аналогичны таковым метформина и обычно регрессируют при снижении дозы или делении суточного приема. Берберин также является клинически значимым ингибитором CYP3A4, что может повышать концентрации циклоспорина, кларитромицина и статинов, метаболизируемых через CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин); предпочтительны статины с минимальным метаболизмом через CYP3A4 (розувастатин, правастатин). Комбинация берберина с метформином сопровождается аддитивным сахароснижающим эффектом и требует мониторинга гликемии. Берберин противопоказан при беременности; данных о безопасности в период лактации недостаточно [10].

Длительное применение фитостеринов в высоких дозах может снижать абсорбцию жирорастворимых витаминов и каротиноидов (прежде всего бета-каротина), что следует учитывать при продолжительном приеме, особенно у пациентов с риском дефицита. Гипотеза о потенциальном атерогенном эффекте вследствие накопления фитостеринов в крови при ситостеролемии не нашла однозначного подтверждения в клинических исследованиях. Прямые неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты в стандартных дозах также не подтверждены.

Профиль безопасности бета-глюканов является благоприятным при пищевом и нутрицевтическом применении в дозах до 10 г/сут. Возможны легкие желудочно-кишечные побочные эффекты (вздутие) при резком увеличении дозы; рекомендуется постепенное ее повышение. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не описано. У пациентов с целиакией необходимо убедиться в применении препаратов с сертификатом отсутствия контаминации глютенном [52].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутрицевтики занимают определенную нишу в континууме средств снижения ССР – между модификацией образа жизни и фармакотерапией. В условиях Республики Беларусь их роль существенно шире в связи с ограниченным доступом к ряду современных гиполипидемических препаратов. Среди нутрицевтиков омега-3 ПНЖК (прежде всего ЭПК) занимают центральное положение благодаря значительной доказательной базе, множественным плейотропным механизмам кардиопротекции и способности адресно воздействовать на ключевой компонент остаточного липидного ССР – ТГ-опосредованный риск, не корригируемый статинами. Берберин, способный частично модулировать PCSK9-путь, и бергамот, одновременно воздействующий на все компоненты атерогенной дислипидемии, предоставляют дополнительные возможности для персонализированного подхода.

Реалии фармацевтического рынка и рост научных данных о вариантах коррекции различных компонентов остаточного ССР создают уникальный вызов для локальной клинической практики. Это требует повышения грамотности врачей в области фармакологии омега-3 ПНЖК и критериев оценки качества БАД, а также образования пациентов в вопросах выбора таких продуктов (доза, форма, степень очистки, цена приобретения).

Важно подчеркнуть, что в контексте настоящего обзора нутрицевтики рассматриваются исключительно как дополнение к стандартной фармакотерапии дислипидемии (статины, эзетимиб) и/или диете наряду с другими компонентами модификации образа жизни. Уровень доказательности для различных нутрицевтиков существенно различается – от крупных многоцентровых РКИ с жесткими конечными точками (омега-3 ПНЖК) до небольших одноцентровых исследований с суррогатными конечными точками (бергамот). Тем не менее в условиях Республики Беларусь обсуждаемые нутрицевтики, и прежде всего современные БАД, содержащие омега-3 ПНЖК в адекватных дозах, становятся не только «мягкой» альтернативой для пациентов низкого риска, но и компонентом комплексной терапии у пациентов высокого ССР на фоне активной терапии, направленной на первичную цель – ХС-ЛПНП. Клиническое решение о применении нутрицевтиков, как и лекарственных препаратов, должно основываться на индивидуальной оценке соотношения пользы и риска с учетом реальной физической и ценовой доступности на фармацевтическом рынке.

Нутрицевтики сегодня – не альтернатива доказательной медицине, а важная часть комплексного активного ведения пациента с неудовлетворенной потребностью в коррекции ССР в условиях ограниченных фармакологических возможностей. Их рациональное, основанное на доказательствах, использование в комбинации со стандартным применением лекарственных препаратов представляет собой реалистичную и клинически обоснованную стратегию снижения остаточного ССР, в том числе в белорусской популяции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vijayaraghavan K, Baum SJ, Desai NR, Voyce SJ. Intermediate and long-term residual cardiovascular risk in patients with established cardiovascular disease treated with statins. *Front Cardiovasc Med.* 2024;10:1308173. doi: 10.3389/fcvm.2023.1308173
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

3. Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, Blumenthal RS, Budoff MJ, Cushman M, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1223–1233. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015
4. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26. doi: 10.1186/1475-2840-13-26
5. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
6. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359–4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
8. DeFelice SL. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6(2):59–61.
9. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731–767. doi: 10.1093/nutrit/nux047
10. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(1):2–17. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.122
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Lee-Okada HC, Xue C, Yokomizo T. Recent advances on the physiological and pathophysiological roles of polyunsaturated fatty acids and their biosynthetic pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2025;1870(1):159564. doi: 10.1016/j.bbalip.2024.159564
13. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(2):127–132. doi: 10.1097/00075197-200203000-00002
14. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, et al. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83(3):137–141. doi: 10.1016/j.plefa.2010.06.007
15. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, et al. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022;182:102450. doi: 10.1016/j.plefa.2022.102450
16. Serhan CN, Chiang N, Dalili J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol*. 2015;27(3):200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004
17. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469–484. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010
18. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004;39(1):212–220. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.02.030
19. Schuchardt JP, Beinhorn P, Hu XF, et al. Omega-3 world map: 2024 update. *Prog Lipid Res*. 2024;95:101286. doi: 10.1016/j.plipres.2024.101286
20. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Bhatt DL, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673–e691. doi: 10.1161/CIR.0000000000000709
21. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil – how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(5):843–851. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.10.011
22. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(6):474–483. doi: 10.1007/s11883-011-0210-3
23. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105–1115. doi: 10.1042/BST20160474
24. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immununity*. 2013;38(6):1154–1163. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.015
25. Lordan R, Tzoupras A, Zabetakis I. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;139:10–18. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.10.001
26. Kim YS, Je Y, Jung YJ, et al. Association between omega-3 fatty acid intake and sudden cardiac death: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(2):290–298.
27. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*. 2003;126(1):1–27. doi: 10.1016/S0009-3084(03)00101-4
28. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. EVAPORATE trial: reduction in coronary plaque volume with eicosapentaenoic acid. *Circulation*. 2020;141(5):367–375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044185
29. Golubev SA. Hypertriglyceridemic patients: how can outpatient clinics and pharmacies do to help them? *Cardiology in Belarus*. 2025;17(2):310–329. (in Russian)
30. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Omega-3s and Health: Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2026. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/> (assessed 2026 May 13).
31. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109(22):2705–2711. doi: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B
32. Ren Y, Wang C, Liu M, et al. Fish Consumption and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2278. doi: 10.3390/nu12082278
33. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on fish consumption: benefits and risks [Internet]. London: TSO; 2004. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7dbecd40f0b65d88634277/SACN_Advice_on_Fish_Consumption.pdf (assessed 2026 May 13).
34. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Committee on Fisheries. The role of aquaculture in improving nutrition: opportunities and challenges [Internet]. Rome: FAO; 2014. Available at: https://www.fao.org/fi-static-media/MeetingDocuments/COFL_AQ/2013/7r.pdf (assessed 2026 May 13).
35. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):304–313. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
36. Chao T, Sun J, Ge Y, Wang C. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on the prognosis of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(3):537–547. doi: 10.1016/j.numecd.2023.10.035
37. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090–1098. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3

38. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1540–1550.
39. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23–32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403
40. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
41. Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, et al; RESPECT-EPA Investigators. Randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy statin and eicosapentaenoic acid (RESPECT-EPA). *Circulation.* 2024;150:425434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520
42. Huston J, Schaffner H, Cox A, et al. A Critical Review of Icosapent Ethyl in Cardiovascular Risk Reduction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(4):393–406. doi: 10.1007/s40256-023-00583-8
43. Innes JK, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):532. doi: 10.3390/ijms19020532
44. Triglycor. State Registration Certificate AM.01.07.01.003.R.001691.10.23. Register of regulatory and reference information of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://nsi.eaeunion.org/portal/1995?> (assessed 2026 May 13) (In Russ.).
45. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: a position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370
46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations. *EFSA J.* 2011;9(7):2304.
47. European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods. *Off J Eur Union.* 2022;L150:52–54.
48. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(8):965–978. doi: 10.4065/78.8.965
49. Dong H, Zhao Y, Zhao L, Lu F. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2013 Apr;79(6):437–46. doi: 10.1055/s-0032-1328321
50. Mollace V, Sacco I, Janda E, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia.* 2011;82(3):309–316. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014
51. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TMS. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(6):1413–1421. doi: 10.3945/ajcn.114.086108
52. U.S. Food and Drug Administration. Authorized Health Claims That Meet Significant Scientific Agreement (SSA): Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease [Internet]. Available at: <https://www.fda.gov/food/nutrition-food-labeling-and-critical-foods/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard> (assessed May 13, 2026).

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 убедиться, 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, междустрочный 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. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation 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 аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), 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 подписанные подписи. Подписная 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 удается 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.

СЕНТОР[®] лозартан

**Включи
контроль
гипертензии**



**Отключи
побочные
эффекты**



- Обеспечивает выраженный и устойчивый гипотензивный эффект в течение суток^(1,2,9)
- Улучшает эндотелиальную функцию сосудов и их эластические свойства^(1,3)
- Снижает количество и продолжительность эпизодов фибрилляции предсердий⁽⁴⁾
- Улучшает диастолическую функцию у пациентов с ГКМП^(5,6)
- Уменьшает микроальбуминурию у пациентов с СД 2 типа⁽⁷⁾
- Усиливает выведение мочевой кислоты^(3,5)
- Оказывает церебропротективное действие, снижает уровень тревоги и депрессии у пациентов с АГ^(8,9)

1. Ливенцева М.М. с соавт. Медицинские новости 2012;3. 2. Ерш И.Р. с соавт. Кардиология в Беларуси 2012;4:118-130. 3. Пырочкин В.М. с соавт. Кардиология в Беларуси 2011; 6:52-57. 4. Пристром А.М. с соавт. Кардиология в Беларуси 2014; 4:128-140. 5. Суджаева О.А. с соавт. Медицинские новости 2011;10:36-43. 6. Комиссарова С.М. с соавт. Медицинские новости 2015;3:28-31. 7. Забаровская З.В. с соавт. Медицинские новости 2012;4:67-70. 8. Трисветова Е.Л. Медицинские новости 2013;1:71-74. 9. Суджаева О.А. с соавт. Медицинские новости 2012;10:71-76.

Комфортная терапия, продлевающая жизнь



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания. На правах рекламы.



ГЕДЕОН РИХТЕР