

Том 12, № 42, июнь 2024
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
<http://www.heart-vdj.com>



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы

Электрокардиография высокого разрешения при хронической сердечной недостаточности в старческом возрасте

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2023 года

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

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»
Том 12, № 42, июнь 2024

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

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

Главный редактор
Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора
Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты
Nathan Wong, США
Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике
Деев А. Д., Россия

Редакционная коллегия
Арабидзе Г. Г., Россия
Васюк Ю. А., Россия
Митченко Е. И., Украина
Хирманов В. Н., Россия
Цинамдзвгришвили Б. В., Грузия
Якубова Л. В., Беларусь
Adnan Abaci, Турция
Dayi Hu, Китай
Dusko Vulic, Босния и Герцеговина
Kazuaki Tanabe, Япония
Maciej Banach, Польша
Najeeb Jaha, Саудовская Аравия
Pekka Puska, Финляндия
Pranas Serpytis, Литва
Seth Baum, США
Wilbert Aronow, США

Ответственный переводчик
Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор
Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

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

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

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

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

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

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioproggress Foundation
Volume 12, Number 42, June 2024

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

Editor-in-Chief
Mehman Mamedov, Russia

Deputy editor
Sergey Kanorsky, Russia

Senior Consulting Editors
Nathan Wong, USA
Richard Williams, UK

Statistical Consultant
Alexander Deev, Russia

Editorial board
Adnan Abaci, Turkey
Grigory Arabidze, Russia
Berndt Luderitz, Germany
Dayi Hu, China
Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina
Bezhan V. Tsinamdzgvrishvili, Georgia
Elena I. Mitchenko, Ukraine
Ludmila V. Yakubova, Belarus
Kazuaki Tanabe, Japan
Maciej Banach, Poland
Najeeb Jaha, Saudi Arabia
Pekka Puska, Finland
Pranas Serpytis, Lithuania
Seth Baum, USA
Vladimir Khirmanov, Russia
Wilbert S. Aronow, USA
Yuri Vasyuk, Russia

Executive editor
Savchuk E.A., Russia

Executive translator
Ginoyan G., Russia

Contact details:

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

Printed in Russia

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

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

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

Содержание

- Обращение Главного редактора
Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г.

Врожденный синдром удлинённого интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Канаева Т.В., Кароли Н.А.

Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.

Патогенетические ассоциации уровня галектина-3 с параметрами тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов с остеоартритом

Грачев Д. С., Петров В. С.

Электрокардиография высокого разрешения при хронической сердечной недостаточности в старческом возрасте

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Канорский С. Г., Мамедов М. Н.

Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов

Водопьянов В. А.

Неспецифические защитно-приспособительные реакции организма в развитии панических атак и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

ОТЧЕТ

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2023 года

Правила для авторов

Contents

- 3 Editor's welcome
4 International medical review

LEADING ARTICLE

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A., Ivanchukova M.G.

- 5 **Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches**

ORIGINAL ARTICLES

Kanaeva T.V., Karoli N.A.

- 16 **Prognostic role of ST2 biomarker in the development of adverse cardiovascular events in patients with new-onset coronavirus infection**

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.

- 24 **Pathogenetic associations of galectin-3 levels with chronic heart failure severity parameters in patients with osteoarthritis**

Grachev D.S., Petrov V.S.

- 31 **High-resolution electrocardiography for chronic heart failure in the elderly**

REVIEW ARTICLES

Kanorskiy S.G., Mamedov M.N.

- 39 **Correction of hypertriglyceridemia and ways to improve the prognosis of patients**

Vodopyanov V. A.

- 49 **Non-specific adaptive defense reactions of the body in the development of panic attacks and primary prevention of cardiovascular diseases**

REPORTS

- 58 **The most important clinical trials presented at the HOT LINE sessions of the European Society of Cardiology Congress 2023**

- 67 **Guidelines for authors**



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

К вашему вниманию очередной, сорок второй номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи, а также отчет Международного конгресса Европейского общества кардиологов.

В разделе «Передовая статья» рассмотрены актуальные и спорные вопросы, связанные с диагностикой, стратификацией риска и лечения пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT). Уделено внимание описанию генотип-фенотипических корреляций СУИQT и молекулярно-генетических механизмов нарушений трансмембранных ионных каналов сердца, лежащих в основе аритмогенеза. Проанализированы основные методы лечения пациентов с СУИQT, особенно имеющие высокий риск сердечных событий.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье изучена прогностическая значимость общепринятых и новых биомаркеров (growth stimulation expressed gene 2 (ST2)) для оценки риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В проспективном сравнительном исследовании приняло участие 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Уровень ST2 > 36 нг/мл в день госпитализации, а также наличие артериальной гипертензии и ожирения повышали вероятность развития сердечно-сосудистых событий в течение 1 года с момента выписки у пациентов. Во второй статье изучены возможные ассоциации галектина-3 с лабораторными и инструментальными параметрами пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и остеоартритом. Повышенный уровень галектина-3 и его ассоциация с параметрами, отражающими тяжесть течения сердечной недостаточности в группе пациентов с ХСН и остеоартритом, может указывать на более выраженный фиброз миокарда и высокий риск неблагоприятного исхода по сравнению с пациентами без остеоартрита. В третьей статье изучены основные параметры ЭКГ высокого разрешения у 120 пациентов старческого возраста (81,32±4,2 года), страдающих ХСН. Результаты исследования свидетельствуют, что такие показатели ЭКГ высокого разрешения, как TotQRSF, RMS40 и LAS40, отражающие электрическую неоднородность миокарда, были неблагоприятны для пациентов старческого возраста с тяжелой ХСН.

В разделе «Обзорные статьи» были рассмотрены две работы. В первой работе представлены причины гипертриглицеридемии и ее связь с атеросклерозом. Рассматриваются результаты основных рандомизированных исследований фибратов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, никотиновой кислоты с оценкой эффективности, безопасности и влияния лечения на сердечно-сосудистые исходы. Во второй статье проанализирована нейробиология стресса и страха, представлено обобщение концептуальных взглядов панических атак и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями для создания дальнейшей стратегии клинических исследований панических атак и оптимизации профилактических мероприятий.

В журнале опубликованы основные результаты 29 клинических исследований, представленных на конгрессе Европейского общества кардиологов (2023 год). Исследования были посвящены лечению острой и хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, ИБС, некоронарогенных заболеваний миокарда.

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

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

Обзор зарубежных медицинских новостей

Исследователи оценили влияние рыбьего жира на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Выяснилось, что влияние рыбьего жира на здоровье зависело от наличия ССЗ. Для исходно здоровых людей прием добавки повышал риск развития фибрилляции предсердий (ФП) на 13 %, а риск инсульта — на 5 %.

Однако среди участников с уже имеющимися ССЗ регулярный прием добавок оказался связан с понижением риска прогрессирования. Так, при наличии ФП риск инфаркта снижался на 15 %, а развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий — на 8 %. При сердечной недостаточности риск смерти уменьшался на 9 % при регулярном приеме рыбьего жира.

По данным журнала BMJ

Ученые из Пекина оценили влияние интенсивного и стандартного контроля АД на частоту сердечно-сосудистых событий у женщин и мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа).

Анализ показал, что при возникновении гипертензии в раннем возрасте вероятность появления сердечно-сосудистых событий увеличивалась. Риск возрастал на 11 % при диагностике заболевания на каждое десятилетие раньше. Если гипертензию диагностировали до достижения 50 лет, вероятность появления сердечно-сосудистых событий повышалась на 47 %. У мужчин такой взаимосвязи не наблюдалось.

Авторы заключили, что женщины с СД 2 типа, у которых гипертония была диагностирована до 50 лет, могут получить значительную пользу от интенсивной терапии по сравнению со стандартным антигипертензивным лечением.

По данным журнала Diabetes Care

Оценка эффективности и безопасности транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов, которым требуется замена аортального клапана, была проведена учеными из Германии.

Анализировали данные 1404 пациентов в возрасте 65 лет и старше с тяжелым аортальным стенозом. Из них 701 человек вошел в группу транскатетерной имплантации аортального клапана, а 713 участников — в группу хирургической замены клапана.

Анализ показал, что смертность от любой причины или инсульта через год после транскатетерной имплантации аортального клапана несколько ниже показателя при хирургической замене клапана (5,4 и 10 %).

По данным журнала NEJM

Канадские ученые сравнили эффективность и безопасность эдоксабана и апиксабана в группе пациентов старше 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Эдоксабан и апиксабан продемонстрировали схожую эффективность в профилактике тромбоэмболии: скорректированные показатели заболеваемости составили 20,38 случая против 19,22 случая на 1000 человеко-лет.

Для оценки эффективности определяли частоту тромбоэмболии, для оценки безопасности — частоту массивных кровотечений. Дополнительно оценивали риск смерти от всех причин и риск комбинированного неблагоприятного исхода.

По данным журнала Stroke

Ученые из Италии оценили влияние микро- и нанопластика на риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию по поводу бессимптомного заболевания сонных артерий.

Анализ показал, что у пациентов с выявленными частицами микро- и нанопластика в атеросклеротических бляшках был в 4,5 раза повышен риск развития инфаркта миокарда, инсульта или смерти по любой причине через 34 месяца наблюдений.

Анализировали данные 304 пациентов, из которых до конца исследования дошли 257 человек.

По данным журнала The New England Journal of Medicine

Ребенок, которому весной 2022 года выполнили первую в мире частичную пересадку сердца, чувствует себя хорошо. Пересаженные клапаны продолжают расти вместе с пациентом.

Спустя 14 месяцев наблюдения на эхокардиографии у ребенка не выявили стеноза или недостаточности трансплантированных клапанов. Исследование показало адаптивный рост и превосходную гемодинамическую функцию клапанов после частичной пересадки сердца.

Исследователи сообщили, что, хотя частичная трансплантация сердца позволяет использовать сердца, непригодные для полной трансплантации, основная проблема — это нехватка доноров.

По данным журнала JAMA Network

Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г.

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России»,
Пенза, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Искендеров Бахрам Гусейнович*, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Лохина Татьяна Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9493-444X

Молокова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Иванчукова Марина Геннадьевна, ассистент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9741-7333

В обзорной статье обсуждаются актуальные и спорные вопросы, связанные с *вопросами* диагностики, стратификации риска и лечения пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT). Представлены современные данные о генетической архитектуре СУИQT, анализируется модель стратификации риска и проводится характеристика новых потенциальных факторов кардиоваскулярного прогноза. При этом большое внимание уделено описанию генотип-фенотипических корреляций СУИQT и молекулярно-генетических механизмов нарушений трансмембранных ионных каналов сердца, лежащих в основе аритмогенеза при

СУИQT. Также представлены основные методы лечения пациентов с СУИQT, особенно имеющих высокий риск сердечных событий, включая генотип-специфический подход к ведению.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, стратификация риска, внезапная сердечная смерть, кардиовертер-дефибриллятор.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.03.2024

Принята: 07.05.2024





Для цитирования: Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г. Врожденный синдром

удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42):5-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15

Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A., Ivanchukova M.G.

Penza Institute for Advanced Medical Education — Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

AUTHORS

Bakhran H. Iskenderov, MD, PhD, Head and the Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Tatiana V. Lokhina, MD, PhD, Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9493-444X

Elena A. Molokova, MD, PhD, Associate professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Marina G. Ivanchukova, Assistant of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9741-7333

This review article discusses current and controversial issues related to the diagnosis, risk stratification, and management of patients with congenital long QT syndrome (LQTS). Recent data on the genetic architecture of LQTS are presented, a risk stratification model is analyzed, and new potential cardiovascular prognostic factors are characterized. Much attention is given to the description of genotype-phenotype correlations of LQTS and molecular genetic mechanisms of cardiac transmembrane ion channel abnormalities that are key in the arrhythmogenesis of LQTS. The main methods of management of patients with LQTS, especially those at high risk of cardiac events, including a genotype-specific approach to management, are also presented.

Keywords: Long QT syndrome, risk stratification, sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.03.2024

Accepted: 07.05.2024

For citation: Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A., Ivanchukova M.G. Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42):5-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15

Список сокращений

БАБ — бета-адреноблокаторы
ВСС — внезапная сердечная смерть
ЖТ — желудочковая тахикардия
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ПД — потенциал действия
СДС — симпатическая денервация сердца

СУИQT — синдром удлиненного интервала QT
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФР — факторы риска
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭКГ — электрокардиограмма
TdP — torsades de pointes

Введение

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — это наиболее распространенная наследственная аритмия при отсутствии структурной болезни сердца [1–3]. СУИQT характеризуется генетически и фенотипически гетерогенным нарушением реполяризации сердца, проявляющимся повышенным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5].

Распространенность врожденного СУИQT в популяции точно неизвестна, но предположительно составляет от 1:2500 до 1:5000 [6]. Если учесть, что до ⅓ пациентов не выявляются, и от 10% до 35% пациентов имеют нормальный QTс, вероятно, что фактическая распространенность СУИQT значительно выше [6, 7]. В целом, для всех генетических типов клиническая пенетрантность СУИQT колеблется от 25% до 100%, и в среднем составляет около 40% [8, 9]. Однако пенетрантность существенно увеличивается под влиянием дополнительных факторов, особенно лекарств, удлиняющих интервал QT [10].

В основе молекулярно-генетического (клеточного) механизма СУИQT лежат нарушения ионных каналов, вызванные мутациями в генах восприимчивости к СУИQT, что способствует снижению основных реполяризационных калиевых токов внутреннего выпрямления (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) и/или увеличению деполяризующих входящих натриевых или кальциевых токов (I_{Na} и I_{CaL}), и в результате происходит удлинение потенциала действия (ПД) и интервала QT [2, 4, 11]. В случае значительного замедления реполяризации желудочков и увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации возникают ранние постдеполяризации (электрический субстрат), которые выступают в качестве триггерной активности из сети Пуркинью и инициируют развитие полиморфной ЖТ, особенно по типу пируэт — *torsades de pointes* (TdP), являющейся отличительной чертой СУИQT [1, 10, 12].

Цель данной обзорной статьи — подробное изложение современной генетической архитектуры врожденного СУИQT, описание новых потенциальных факторов риска (ФР) стратификации, а также современных терапевтических стратегий, включая генотип-специфический подход к ведению пациентов с СУИQT.

Современная генетическая архитектура врожденного СУИQT

Врожденный СУИQT является полигенным заболеванием, и в настоящее время идентифицированы около

17 генотипов СУИQT (обозначаемых как LQT — long QT) и более 760 мутаций, что привело к пересмотру классификации СУИQT [3, 13]. Как известно, СУИQT связан с мутациями в 6 генах калиевых каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*), 2 генах натриевых каналов (*SCN5A*, *SCN4B*), 1 гене кальциевых каналов (*CACNA1C*) и 4 генах специфических связывающих и строительных белков (*AKAP9*, *ANK9*, *CAV3*, *SNTA1*) [13, 14]. Также все чаще признается вклад участвующих в клеточном гомеостазе кальция генов, таких как кальмодулин (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*) и триадин (*TRDN*), которые вызывают злокачественные варианты СУИQT [1, 3, 13].

Необходимо отметить, что 6 генов восприимчивости к СУИQT, классифицированы как «определенные» или дефинитивные (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*), 1 ген — *TRDN* с сильными доказательствами и 1 ген — *CACNA1C* с умеренными доказательствами [8]. Поэтому следует рассмотреть возможность генетического тестирования этих генов у пациентов с СУИQT, у которых клинические проявления соответствуют специфической фенотипической экспрессии. Эти крайне редкие, патогенные или вероятно патогенные варианты, которые существенно снижают резерв реполяризации, лежат в основе проникающих моногенных вариантов врожденного СУИQT [13].

Согласно данным ClinGen, большинство идентифицированных генов восприимчивости к СУИQT (*ANK2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SNTA1*, *AKAP9*, *SCN4B*, *CAV3*) имеют оспариваемые или ограниченные доказательства [8], которые не должны рутинно тестироваться при оценке пациентов и семей с СУИQT. Эти гены связаны с потенциально проаритмическими «аллелями функционального риска» и слабо пенетрантными функциональными генетическими вариантами врожденного СУИQT [13].

За последние два десятилетия накопленный клинический опыт создал предпосылки для пересмотра генетической архитектуры СУИQT с возможным понижением статуса около 40% генов восприимчивости к СУИQT. С учетом синдромального подхода была предложена новая классификация СУИQT, которая выделяет следующие генотип-фенотипические корреляции: 1) несиндромальные варианты СУИQT с каноническими или «мажорными» генами несиндромальные варианты СУИQT с «минорными» генами синдромальные варианты СУИQT с мультисистемным поражением (в 5–10% случаев СУИQT). Синдромальные СУИQT (синдромы анкирина-В, Андерсена-Тавила, Тимоти и Джервелла-Ланге-Нильсена), при которых возможно удлинение интервала QT, связаны с пато-

генным вариантом в одном из дополнительных минорных генов восприимчивости к СУИQT [13, 15].

Наиболее распространенные 3 генотипа СУИQT вызываются мутациями в канонических генах — *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, которые обозначаются как LQT1, LQT2 и LQT3 соответственно (табл. 1). Доля этих генов составляет 85–95% всех ген-положительных случаев СУИQT [1, 6, 16]. Генотип LQT1 самый распространенный, встречается в 35–50% случаев всех вариантов СУИQT и в 90% случаев обуславливает развитие синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [2, 17]. Генотип LQT2 выявляется в 25–40%, и генотип LQT3 — в 5–10% случаев. Остальные генотипы СУИQT встречаются менее чем в 1,5% случаев [13].

Ответственный за развитие LQT1 ген *KCNQ1* кодирует α -субъединицу калиевого канала, регулирующего медленный калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Ks}). Мутации с потерей функции в *KCNQ1* вызывают уменьшение I_{Ks} , способствуя удлинению реполяризации и интервала QT, осо-

бенно во время физических упражнений [1, 2, 16]. Ген *KCNH2*, связанный с LQT2, кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала и опосредует быстрый калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Kr}) [4]. Мутации гена *KCNH2* с потерей функции приводят к снижению тока I_{Kr} и с большей вероятностью связаны с сердечными событиями. Ген *SCN5A*, ответственный за LQT3, кодирует потенциал-зависимый натриевый канал ($Na_v1.5$). Мутации *SCN5A* с усилением функции приводят к увеличению деполяризующего позднего натриевого тока (I_{NaL}) и удлинению ПД [13].

Необходимо отметить, что генетические варианты минорных генов восприимчивости к СУИQT, популяционная частота которых значительно превышает распространенность врожденного СУИQT с каноническими генами, могут вызывать проаритмическое состояние на фоне приема лекарств, удлиняющих QT, электролитных аномалий, структурных заболеваний сердца и генетического фона с дефицитом реполяризационного резерва [10,

Таблица 1

Характеристики генов восприимчивости к СУИQT [13]

Ген	Лocus	Белок	Эффект мутации	Частота (%)
Несиндромальные СУИQT с каноническими генами				
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	KV7.1	Снижение I_{Ks}	30–35
KCNH2 (LQT2)	7q35–36	KV11.1	Снижение I_{Kr}	25–30
SCN5A (LQT3)	3p21–p24	NaV1.5	Увеличение I_{Na}	5–10
Несиндромальные СУИQT с минорными генами				
AKAP9	7q21–q22	Yotiao	Снижение I_{Ks}	< 1
CACNA1C	12p13.3	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	~ 1–2
CALM1	14q32.11	Кальмодулин-1	Увеличение I_{CaL} (Ca ²⁺ -зависимая инактивация)	~ 1–2
CALM2	2p21.3	Кальмодулин-2		~ 1
CALM3	19q13.32	Кальмодулин-3		< 1
CAV3	3p25	Кавеолин-3	Увеличение I_{Na}	< 1
KCNE1	21q22.1	MinK	Снижение I_{Ks}	< 1
KCNE2	21q22.1	MiRP1	Снижение I_{Kr}	< 1
KCNJ5	11q24.3	Kir3.4	Снижение $I_{K, ACh}$	< 1
SCN4B	11q23.3	$\beta 4$ -субъединица/ NaV1.5	Увеличение I_{Na}	< 1
SNTA1	20q11.2	$\alpha 1$ -синтрофин	Увеличение I_{Na}	< 1
<i>Сердечный фенотип синдрома Тимоти (II тип)</i>				
CACNA1C	12p13.3	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	~ 1
Синдромальные СУИQT с мультисистемным поражением				
<i>Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (СДЛН)</i>				
KCNQ1 (СДЛН 1)	11p15.5	KV7.1	Снижение I_{Ks}	Очень редко
KCNE1 (СДЛН 2)	21q22.1–q22	MinK	Снижение I_{Ks}	
<i>Синдром Анкирина-В</i>				
ANKB	4q25–q27	Анкирин-В	Снижение Анкирин-В	< 1
<i>Синдром Андерсена-Тавила</i>				
KCNJ2	17q23	Kir2.1	Снижение I_{K1}	< 1
<i>Синдром Тимоти (I тип)</i>				
CACNA1C	12p13.33	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	Очень редко
<i>Синдром триадинового нокаута</i>				
TRDN	6q22.31	Триадин	Увеличение I_{CaL}	~ 2

13]. Эти варианты приводят к умеренному снижению резерва реполяризации сердца, редко вызывают обмороки или ВСС, обусловленные СУИQT. Поэтому эти варианты могут служить основными драйверами так называемых олигоценных вариантов врожденного СУИQT, если присутствуют в генетических фонах, которые содержат другие связанные с QT генетические модификаторы, такие как общие варианты в *NOS1AP* [11].

Вовлеченность в СУИQT генов кальмодулина (*CALM*) и триады (*TRDN*) связана с их участием в механизмах передачи кальциевых сигналов, включая регуляцию сердечных ионных каналов [3, 13]. Три гена *CALM1-3*, расположенные на разных хромосомах, кодируют один и тот же белок кальмодулин, и их редкие генетические варианты связаны с LQT14, LQT15 и LQT16. Фенотипическими особенностями этих вариантов является манифестация симптомов в младенчестве или раннем детстве, проявлявшихся с выраженной синусовой брадикардией или атриовентрикулярной блокадой, удлинением интервала QT, судорогами и задержкой развития. Ген *TRDN* кодирует кальциевые каналы L-типа (белок триады), был классифицирован как имеющий убедительные доказательства причинно-следственной связи атипичного СУИQT — синдрома триадинового нокаута. Атипичные особенности включают аутосомно-рецессивное наследование, манифестацию в младенчестве или раннем детстве и отрицательные зубцы T в прекардиальных отведениях ЭКГ.

Показано, что гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации в генах *KCNQ1* (I тип) и *KCNE1* (II тип), кодирующих α - и β -субъединицы калиевого канала I_{Ks} соответственно, связаны с различными типами синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [2, 17]. Для этого синдрома характерна двусторонняя нейросенсорная глухота, удлинение QTc обычно более 550 мс и возникновение ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) [15]. Сердечные признаки чаще всего наследуются по аутосомно-доминантному типу, а нейросенсорная глухота — по аутосомно-рецессивному типу [13]. Показано, что патогенные варианты в гене *KCNE1* протекают относительно доброкачественно, чем патогенные варианты в гене *KCNQ1*. Кроме того, экспрессия гена *KCNQ1* в нервной ткани может способствовать сочетанию сердечной каналопатии с эпилепсией [16].

Показано, что варианты с потерей функции анкирина-B, кодируемого *ANK2*, ассоциируются с синдромом Анкирина-B (по классической классификации LQT4), который проявляется различными фенотипами аритмий, возникающих вслед-

ствие нарушения клеточного гомеостаза кальция [13]. Ген *ANK2* имеет чрезвычайно низкую частоту мутаций и функциональные признаки, нехарактерные для СУИQT: фибрилляция предсердий, полная атриовентрикулярная блокада или дисфункция синусового узла.

Варианты гена *KCNJ2* обычно связаны с синдромом Андерсена-Тавила, который характеризуется триадой признаков: 1) периодический калий-чувствительный паралич кранио-фациальный и скелетный дисморфизм удлинение интервала QT с высоким риском полиморфной ЖТ [15]. В 80–90% случаев выявляются мутации в гене *KCNJ2* (I тип), который кодирует белок Kir2.1 калиевого канала аномального выпрямления (ток I_{K1}), являющийся важным регулятором мембранного потенциала покоя. В 10–20% случаев синдром Андерсена-Тавила связан с мутацией в гене *KCNJ5* (II тип), кодирующей чувствительные к G-белку калиевые каналы Kir3.4, которые переносят ток $I_{K,Ach}$. Необходимо отметить, что при синдромах Анкирина-B и Андерсена-Тавила удлинение интервала QT не является постоянным признаком сердечного фенотипа.

Мутации гена *CACNA1C*, кодирующего кальциевый канал L-типа (CaV1.2), связаны с синдромом Тимоти, который имеет два молекулярно-генетических варианта: «классический» вариант (I тип) с мультисистемным фенотипом и «атипичный» вариант (II тип) — изолированный сердечный фенотип [13, 15]. «Классический» вариант (по классической классификации LQT8) обусловлен мутацией в экзоне 8а гена *CACNA1C* и полиморфизмом клинических проявлений: лицевые дисморфизмы, аутизм, синдактилия, врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния и ранний семейный анамнез ВСС в возрасте до 30 лет. На ЭКГ, кроме возможного удлинения интервала QT, выявляют выраженную синусовую брадикардию, макроальтернацию зубца T, нарушение проводимости и желудочковые аритмии, которые нередко являются лекарственно-индуцированными.

Стратификация риска сердечных событий при врожденном СУИQT

Несмотря на свою редкость, врожденный СУИQT является основной причиной ВСС у практически здоровых молодых людей, что указывает на важность надежной стратификации риска для снижения бремени ВСС [5, 18, 19]. Генетическое тестирование может идентифицировать молекулярный субстрат и, таким образом, выявить генотип-специфичные проаритмические состояния [9, 10, 14]. Однако риск

аритмии у отдельных пациентов заметно варьирует даже в семьях, несущих один и тот же вариант. Это делает стратификацию индивидуального риска сложной задачей, особенно при показаниях к антиаритмическому лечению или имплантации кардиовертера-дефибриллятора [20, 21].

Разработанная система стратификации риска сердечных событий у пациентов с врожденным СУИQT в возрасте до 40 лет включает такие маркеры, как величина интервала QTc в покое, пол и основные 3 генотипа заболевания — LQT1, LQT2 и LQT3 (табл. 2) [16, 18, 21]. На основании этих маркеров выделены 3 степени риска или группы пациентов: низкий риск (<30%), средний риск (30–40%) и высокий риск (>50%).

Таким образом, исходное значение QTc \geq 500 м/с в покое считается определенно ненормальным, если оно наблюдается при отсутствии ФР, удлиняющих QT, и является независимым предиктором сердечных событий, а также служит рекомендацией класса I для проведения генетического тестирования на СУИQT [21]. Следует отметить, что многочисленные проспективные исследования показали высокую предсказательную ценность стратификации прогноза у пациентов с СУИQT [1, 22, 23].

Таблица 2

Стратификация риска у пациентов с врожденным СУИQT [14]

Риск сердечных событий к 40 годам	QTc в покое	Генотип	Пол
Высокий (>50%)	\geq 500 м/с	LQT1	муж/жен
		LQT2	муж/жен
		LQT3	муж
Средний (30–49%)	< 500 м/с	LQT2	жен
		LQT3	жен
	\geq 500 м/с	LQT3	муж
		LQT3	жен
Низкий (<30%)	< 500 м/с	LQT2	муж
		LQT1	муж/жен

Определение генотипа СУИQT, наряду с длительностью интервала QT является определяющим ФР ВСС [21, 24]. Женщины с LQT2 и мужчины с LQT3, имеющие интервал QTc >500 м/с, попадают в категорию более высокого риска ВСС независимо от других ФР [12, 15]. Кроме того, женщины с типом LQT2 подвергаются наибольшему риску сердечных событий в перипартальном периоде, особенно в первые 9 месяцев после родоразрешения [25]. Выявлено, что начало аритмических событий в детстве является важным предиктором их повторения в последующем [5, 18]. Однако у лиц с положительным генотипом семейный анамнез ВСС

родственника первой степени не связан с повышенным риском ВСС при СУИQT [19].

В последние годы предлагаются новые маркеры для стратификации прогноза при СУИQT, позволяющие дифференцировать отдельные группы риска среди пациентов с СУИQT. Кроме того, новые риск-стратификаторы СУИQT продемонстрировали высокую предсказательную ценность в прогнозировании сердечных событий, превосходящую интервал QTc в покое [26–28]. В частности, показано, что интервал Tpeak–Tend является индикатором проаритмического потенциала сердца, обусловленного трансмуральной и локальной дисперсией реполяризации у пациентов с СУИQT [27]. Также установлено, что дисперсия интервала QT (QTd) — вариабельность интервала QT между отведениями стандартного ЭКГ — отражает неоднородность реполяризации желудочков и, следовательно, может служить маркером электрической нестабильности сердца [29].

Оценка резерва реполяризации при физической нагрузке представляет практический интерес, хотя генотип-специфичные проаритмические триггеры, в частности реакция интервала QTc, не включены в схемы стратификации риска пациентов с СУИQT. Это особенно важно, если учесть, что примерно 40% пациентов с генетически подтвержденным СУИQT имеют нормальный интервал QTc в состоянии покоя. Известно, что при LQT1 интервал QTc во время физической нагрузки удлиняется (нарушение адаптации интервала QT на ЧСС), при LQT2 укорачивается, а при LQT3 укорачивается значительно [2, 16].

Также показано, что при СУИQT гетерогенно удлиненная реполяризация желудочков и нарушения региональной реполяризации приводят к изменениям механической функции миокарда, и тем самым создают электромеханический субстрат, способный вызвать патологическую возбудимость миокарда и механизм *re-entry* [26, 28]. В связи с этим был предложен новый критерий электромеханической дисперсии — показатель «электромеханическое окно», определяемое с помощью тканевой доплерографии сердца.

Важно отметить, что эти потенциальные маркеры риска сердечных событий продемонстрировали тесную корреляцию с результатами терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) и симпатической денервации сердца, а также имели генотипические различия риска и позволяли дифференцировать симптомных и бессимптомных пациентов с СУИQT [27].

Кроме того, правильная диагностика СУИQT у пациентов с нормальным интервалом QTc в по-

кое, но генетически подтвержденным СУИQT, имеет важное значение для стратификации риска. Так, в последнее время использование искусственного интеллекта для интерпретации стандартной ЭКГ позволяет выявлять пациентов с электрокардиографически скрытым СУИQT, и обеспечивает почти 80 % точную предтестовую оценку генотипа СУИQT с нормальным интервалом QTc в покое [30].

Роль генетического риска в прогнозе сердечных событий при СУИQT

Учитывая то, что СУИQT является наиболее распространенной каналопатией, при которой ВСС нередко может быть первым проявлением болезни, клиническое значение идентификации генетического типа велико [12, 18, 21].

Влияние генотипа, пола и возраста на прогноз СУИQT было подробно описано исследовательской группой Международного реестра СУИQT у пациентов с вариантами LQT1–3 [16]. Летальность от сердечных событий была самой высокой у мужчин и женщин с LQT3 (19 % и 18 % соответственно), далее у мужчин с типами LQT1 и LQT2 (5 % и 6 % соответственно), и наконец, у женщин (по 2 % для обоих типов). Кроме того, у пораженных мужчин выявлена повышенная частота сердечных событий в детстве, однако в подростковом и раннем взрослом возрасте тенденция меняется на противоположную [12]. Показано, что в детстве риск сердечных событий значительно выше у мужчин с LQT1, чем у женщин с LQT1 (отношение шансов — 1,72), тогда как не было значительных гендерных различий среди пациентов с LQT2 и LQT3. В зрелом возрасте женщины с LQT1 и LQT2 имели более высокий риск сердечных событий, чем мужчины. Более ранняя манифестация симптомов была связана с более тяжелым исходом СУИQT.

Goldenberg I. и соавт. [25] на основе разработанной прогностической модели проводили оценку индивидуального риска сердечных событий у 767 женщин с типами LQT1 и LQT2 в возрасте от 15 до 60 лет. Модель прогнозирования риска включала следующие переменные: позиция генотипа/мутации, специфичные пороги QTc, историю обмороков и терапию БАБ. Показано, что прогнозируемая 10-летняя частота сердечных событий составляла 2 % при низком риске, 5 % при среднем риске и 14 % при высоком риске. Авторы считают, что разработанная модель оценки прогноза при СУИQT может помочь в улучшении стратификации риска по гендерному признаку и принятии терапевтических решений.

Показано, что носители мутаций СУИQT имеют повышенный риск сердечных событий даже при

отсутствии удлинения QTc. При этом пенетрантность мутаций у пациентов с нормальным QTc может отражаться в аномальной форме зубца T [16, 19]. Cortez D. и соавт. [31] выявили предсказательную ценность трехмерного вектора зубца T как количественный показатель реполяризации у носителей мутации *KCNH2* (LQT2) с нормальным QTc, подверженных высокому риску сердечных событий.

Кроме того, выявлена прогностическая значимость оценки влияния терапии БАБ на частоту сердечных событий в зависимости от генотипа СУИQT [32]. Так, у пациентов в возрасте до 40 лет частота сердечных событий при терапии БАБ была значительно выше при типах LQT2 (46 %) и LQT3 (42 %), чем у пациентов с типом LQT1 (30 %) [12]. Показано, что аритмические события при LQT3 с большей вероятностью будут летальными.

Мутации, которые приводят к замене аминокислот в определенных областях ионного канала, также повышают риск аритмии [12, 23]. Например, при типе LQT1 мутации в цитоплазматических петлях белка *KCNQ1* или мутации с эффектами доминантно-отрицательного ионного тока связаны с худшим прогнозом, особенно по сравнению с мутациями, затрагивающими С-концевые области белка. Также известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в *NOS1AP* и *KCNQ1* ассоциируются с повышенным риском сердечных событий у пациентов с СУИQT, и поэтому могут применяться в стратификации клинического риска [12, 18].

Терапевтическая тактика при врожденном СУИQT

При выборе тактики ведения пациентов с СУИQT необходимо учитывать, что специфическими проявлениями болезни являются обморок и ВСС, вызываемые полиморфной ЖТ или ФЖ, и провоцируемые часто острой адренергической активацией. Пациентам с диагнозом СУИQT рекомендуется изменение образа жизни и воздержаться от приема лекарств, удлиняющих интервал QT (класс I; уровень доказанности B) [21, 33]. Важно отметить, что выбор тактики терапии должен определяться фенотипом, но знание генотипа СУИQT может помочь в назначении генотип-специфической терапии [1, 14].

Генотип-специфическая фармакотерапия СУИQT. В настоящее время основными препаратами лечения СУИQT остаются БАБ, особенно надолол и пропранолол [32, 34, 35]. Согласно клиническим рекомендациям, назначение БАБ показано пациентам с диагнозом LQT1 и LQT5, установленным с помощью генетического тестирования (класс IIa;

уровень доказанности В). В отношении пациентов с LQT3 долгое время доминировало мнение об отсутствии эффекта или наличие противопоказаний к БАБ [32]. Однако в более поздних исследованиях показано, что БАБ значительно снижают риск сердечных событий у пациентов с LQT3, особенно у женщин [25].

С позиций генотип-специфического лечения СУИQT не все БАБ эквивалентны [35]. Четыре изученных БАБ — надолол, метопролол, пропранолол, бисопролол показали одинаковую эффективность в предотвращении аритмических событий при LQT1, но при LQT2 надолол оказался единственным БАБ, который вызывает значительное снижение риска. Беременным женщинам с диагнозом СУИQT также рекомендуется надолол, поскольку он является наиболее эффективным БАБ при СУИQT и переносится хорошо [25].

Дополнительной терапией, которую следует рассматривать при LQT2 и LQT6, является длительный прием добавок калия и/или спиронолактона (класс IIa; уровень доказанности В), а также рекомендуются блокаторы кальциевых каналов (класс IIb; уровень доказанности В). Учитывая, что LQT3 вызван избытком входящего натриевого тока I_{Na} , был рекомендован мексилетин, обладающий антиаритмическим действием (класс IIa; уровень доказанности В) [21, 36]. Кроме того, мексилетин значительно сокращал интервал QTc у $\frac{2}{3}$ пациентов с LQT2, опосредованным калиевыми каналами [37]. Препарат эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с БАБ [37].

Показано, что длительное лечение амиодароном вызывает удлинение интервала QT, но очень редко возникает TdP [1, 21]. Это объясняется тем, что амиодарон равномерно замедляет реполяризацию во всех слоях стенки сердца, и поэтому не вызывает усиление трансмуральной дисперсии реполяризации, являющейся субстратом TdP [1, 4, 9]. Кроме того, низкий риск развития TdP при приеме амиодарона связан с дополнительным эффектом препарата подавлять I_{NaL} , который снижает аритмогенный потенциал.

Также показано, что для лечения желудочковых аритмий у пациентов с LQT3 успешно применяется ранолазин. Препарат блокирует поздний натриевый и быстрый калиевый токи (I_{NaL} , I_{Kr}), и поэтому обладает эффектами антиаритмических препаратов IC и III классов [38]. При длительной терапии ранолазином степень удлинения интервала QT ограничена, что объясняется эффектом препарата блокировать ток I_{NaL} . Кроме того, ранолазин, как и флекаинид предотвращает триггеры TdP,

и поэтому может применяться у пациентов с LQT3, особенно когда флекаинид противопоказан [37]. При синдроме Андерсена-Тавила рекомендуются блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и быстрых натриевых каналов (флекаинид) для контроля желудочковых аритмий [21, 33].

Нефармакологические методы лечения СУИQT

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в нынешнюю эпоху является неотъемлемой частью терапевтического арсенала СУИQT [33, 39, 40]. Это объясняется тем, что нередко наблюдается повторение эпизодов внезапной остановки сердца, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Поэтому использование ИКД с целью первичной профилактики ВСС при применении ИКД рекомендуется пациентам с диагнозом LQT3, установленным с помощью молекулярно-генетического исследования, а также для вторичной профилактики ВСС — пациентам с диагнозом СУИQT: LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6 (класс I, уровень доказанности В). ИКД также показан пациентам с клиническим диагнозом СУИQT при наличии основных ФР ВСС на фоне приема БАБ (класс IIa, уровень доказанности В). ИКД может рекомендоваться пациентам с рецидивирующей ЖТ или ВСС, у которых имеются противопоказания к БАБ [21, 34].

Выявлены независимые ФР, которые тесно коррелировали с мотивированными разрядами ИКД на фоне адекватной терапии БАБ [39, 40]: предшествующая внезапная остановка сердца; длинный (>500 мс) или очень длинный интервал QTc (>550 мс); генотип LQT2 и множественные мутации, ассоциированные с СУИQT (в основном пациенты с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена).

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) остается одним из эффективных методов профилактики ЖТ у пациентов с СУИQT, особенно имеющих «пауз-зависимые» аритмии [2, 18]. Показаниями для ЭКС являются: отсутствие эффекта БАБ или их непереносимость; наличие спонтанной атриовентрикулярной или синоатриальной блокад; «рваный ритм» при фибрилляции предсердий [1, 2, 16]. Для оптимизации эффективности ЭКС необходимо соблюдение требований к программированию параметров электростимуляции: 1) установить достаточно высокий ниже-частотный предел электростимуляции алгоритмы ЭКС, которые позволяют замедлить ЧСС ниже ниже-частотного предела или могут вызвать паузы (функция гистерезиса), должны быть выключены использовать алгоритм «сглаживания частоты ритма» для предотвращения пауза-зависимой TdP.

Положительные эффекты ЭКС могут быть связаны с укорочением интервала QTc и устранением триггера TdP, зависящего от сердечной паузы. Необходимо отметить, что относительно частый навязанный ритм для состояния покоя и/или отсутствие пауз после экстрасистол (без функции гистерезиса ЭКС) позволяет предотвратить TdP. Имплантация ЭКС в сочетании с БАБ, вероятно, является эффективным методом у пациентов с СУИQT за счет предотвращения эпизодов TdP и/или уменьшения эффекта брадикардии, вызванной БАБ [34]. ИКД с интегрированной функцией антибрадикардической электростимуляции, может принести больше пользы, предупреждая брадикардия-зависимую TdP и/или купируя эпизод ЖТ/ФЖ [39, 40].

Симпатическая денервация сердца (СДС) была предложена в качестве эффективной терапии СУИQT в дополнение к антиаритмическим средствам и ИКД [21, 39]. Показано, что удаление левого звездчатого ганглия устраняет асимметричную симпатическую иннервацию сердца, являющуюся аритмогенным фактором, приводит к укорочению интервала QT и снижению риска ВСС [20]. В современных клинических рекомендациях использование левосторонней СДС рассматривается у пациентов с диагнозом СУИQT, имеющих основные ФР ВСС, несмотря на прием БАБ (рекомендация класса IIa, уровень доказанности B) [21]. Показано, что выполнение полной (хирургическое удаление ганглий) и двусторонней симпатэктомии по сравнению с видео-торакоскопической методом симпатэктомии (частичной) значительно сокращает интервал QTc и уменьшает частоту сердечных событий у пациентов с СУИQT [11].

Dusi V. и соавт. [41], у 125 пациентов с СУИQT, в том числе имевших ИКД, выявили снижение среднегодовой частоты сердечных событий на 86% ($p < 0,0001$) после СДС. Пациенты с QTc \geq 500 мс имели 50% шанс укорочения QTc в среднем на 60 мс. При первичной профилактике ВСС процедура СДС оказалась эффективной в 97%

случаев. Таким образом, получены убедительные доказательства долгосрочной пользы левосторонней СДС при СУИQT, осложненном аритмическими событиями. При этом антиаритмическая защита зависит от фенотипа СУИQT и степени укорочения QTc после СДС.

Заключение

Как было продемонстрировано, наблюдаемая в последние годы высокая частота фоновой генетической изменчивости особенно минорных генов восприимчивости к СУИQT меняет парадигмы о генетической архитектуре врожденного СУИQT. В результате ряд минорных генов восприимчивости к СУИQT, ранее считавшихся ответственными за 5–10% несиндромальных вариантов СУИQT, могут быть понижены до статуса гена с ограниченными или спорными доказательствами или будут отнесены к категории олигогенным/полигенным вариантам.

Учитывая эти проблемы, необходима постоянная переоценка (реклассификация) аллелей функционального риска и слабо пенетрантных генетических вариантов СУИQT, которые могут вносить вклад в патогенез СУИQT и, следовательно, отражать истинный генетический риск заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в терапии пациентов с СУИQT, включая эффективные методы генотип-специфической фармакотерапии и широкое использование имплантируемых антиаритмических устройств, врожденный СУИQT остается опасным заболеванием с потенциально фатальными последствиями. В связи с этим представляется актуальным проведение дальнейших крупных проспективных клинических исследований, особенно направленных на совершенствование стратификации риска сердечных событий и раннее выявление пациентов и членов их семей с СУИQT.

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

Литература / References

1. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022; 108:332–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259
2. Lankaputhra M, Voskoboinik A. Congenital long QT syndrome: a clinician's guide. *Intern Med J*. 2021; 51(12):1999–2011. DOI: 10.1111/imj.15437
3. Schwartz PJ. 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome—from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J*. 2021; 42(11):1063–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa769
4. Li C, Gao Y, Liu W. Advances in molecular genetics of long QT syndrome and summary of gene variants in Chinese. *J Clin Cardiol*. 2023; 39(3):176–81. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.004
5. Ahn KJ, Song MK, Lee SY, et al. The Outcome of Long QT Syndrome, a Korean Single Center Study. *Korean Circ J*. 2022; 52(10):771–81. DOI: 10.4070/kcj.2022.0081
6. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(4):205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2

- 14 Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г. Врожденный синдром удлиненного интервала QT... DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15
-
7. Li K, Zhang P. Clinical advances in congenital long QT syndrome. *Cardiology Discovery*. 2021; 1(3):195–201. DOI: 10.1097/CD9.000000000000017
8. Santen GWE, Leitch HG, Cobben J. Gene-disease relationship evidence: A clinical perspective focusing on ultra-rare diseases *Human Mutation*. 2022; 43:1082–8. DOI: 10.1002/humu.24367
9. Krahn A, Laksman Z, Sy R, et al. Congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022; 8(5):687–706. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.02.017
10. Lopez-Medina AI, Campos-Staffico AM, Chahal CA, et al. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study. *Pharmacogenomics*. 2024; 25(3):117–31. DOI: 10.2217/pgs-2023-0229
11. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT syndrome: a comprehensive review of the literature and current evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019; 44(3):92–106. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002
12. Tedeev TG, Cherkashin DV, Kutelev GG, et al. The modern state of the problem of congenital long QT syndrome. *Doctor. Ru*. 2024;23(1):38–45. Russian (Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г. и др. Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлиненного интервала QT. *Доктор. Ру*. 2024;23(1):38–45). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45
13. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multi-centered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020; 141:418–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
14. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythmia*. 2022; 38(4):491–553. DOI: 10.1093/europace/euac030
15. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: genetics and future perspective. *Pediatric Cardiology*. 2019; 40(7):1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
16. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, et al. Association of genetic and clinical aspects of congenital long QT syndrome with life-threatening arrhythmias in Japanese patients. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(3):246–54. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4925
17. Il'darova RA, Sherbakova NV, Bereznitskaya VV, Shkolnikova MA. Cardiac and non-cardiac characteristics of Jervell-Lange-Nielsen syndrome. *Vestnik aritmologii*. 2021;28(3):37–44. Russian (Ильдарова Р.А., Щербаклова Н.В., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Сердечные и внесердечные проявления синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3):37–44). DOI: 10.35336/VA-2021-3-37-44
18. Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:988951. DOI: 10.3389/fcvm.2022.988951
19. Rieder M, Kreifels P, Stuplich J, et al. Genotype-specific ECG-based risk stratification approaches in patients with long-QT syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:916036. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916036
20. Etheridge SP, Asaki SY, Niu MC. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34(1):46–56. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000587
21. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Boytsov SA. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. (2nd ed.). M.: Medpraktika-M, 2018. 247 p. Russian (Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [2-е изд-е]. М.: Медпрактика-М, 2018. 247 с.).
22. Tardo DT, Peck M, Subbiah RN, et al. The diagnostic role of T wave morphology biomarkers in congenital and acquired long QT syndrome: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2023; 28(1):e13015. DOI: 10.1111/anec.13015
23. Crotti L. From gene-specific to function-specific risk stratification in long QT syndrome type 2: implications for clinical management. *Europace*. 2023; 25(4):1320–2. DOI: 10.1093/europace/euad035
24. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Persidskikh YuA, et al. Long QT Syndrome: Clinical and Genetic Diagnostic Complications. *Kardiologiya v Belarusi*. 2020;12(5):747–66. Russian (Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Персидских Ю.А., и др. Синдром удлиненного интервала QT: клинические и генетические сложности диагностики. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):747–66). DOI: 10.34883/PI.2020.12.5.012
25. Goldenberg I, Bos JM, Yoruk A, et al. Risk prediction in women with congenital long QT syndrome. *JAHA*. 2021; 10(14):e021088. DOI: 10.1161/JAHA.121.021088
26. Odening KE, van der Linde HJ, Ackerman MJ, et al. Electromechanical reciprocity and arrhythmogenesis in long QT syndrome and beyond. *Eur Heart J*. 2022; 43(32):3018–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac135
27. Sugrue A, van Zyl M, Enger N, et al. Echocardiography-guided risk stratification for long QT syndrome. *JACC*. 2020; 76:2834–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.024
28. Charisopoulou D, Koulaouzidis G, Rydberg A, Henein MY. Reversed apico-basal myocardial relaxation sequence during exercise in long QT syndrome mutations carriers with history of previous cardiac events. *Front Physiol*. 2021; 12:780448. DOI: 10.3389/fphys.2021.780448
29. Rudy Y. Noninvasive mapping of repolarization with electrocardiographic imaging. *JAHA*. 2021; 10: e021396. DOI: 10.1161/JAHA.121.021396
30. Bos JM, Attia ZI, Albert DE, Noseworthy PA, et al. Use of artificial intelligence and deep neural Networks in evaluation of patients with electrocardiographically concealed long QT syndrome from the surface 12-lead electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(5):532–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7422



31. Cortez D, Zareba W, McNitt S, et al. Quantitative T-wave morphology assessment from surface ECG is linked with cardiac events risk in genotype-positive KCNH2 mutation carriers with normal QTc values. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(12):2907–13. DOI: 10.1111/jce.14210
32. Han L, Liu F, Li Q, et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1-3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: A Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11:579525. DOI: 10.3389/fphar.2020.579525
33. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC.* 2018;72(14):1677–749. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
34. Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. A systematic review on the role of beta-blockers in reducing cardiac arrhythmias in long QT syndrome subtypes 1-3. *Cureus.* 2021; 13(9): e17632. DOI: 10.7759/cureus.17632
35. Wang G, Chu H, Zhao N. The clinical diagnosis and management of long QT syndrome: insights from the 2022 ESC Guidelines. *Rev Cardiovasc Med.* 2023; 24(6):170–74. DOI: 10.31083/j.rcm2406170
36. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(5):e007280. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007280
37. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32(11):3057–67. DOI: 10.1111/jce.15223
38. Cano J, Zorio E, Mazzanti A, et al. Ranolazine as an alternative therapy to Flecainide for SCN5A V411M long QT syndrome type 3 patients. *Front Pharmacol.* 2020; 11:580481. DOI: 10.3389/fphar.2020.580481
39. Wang M, Peterson DR, Rosero S, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators to reduce mortality in patients with long QT syndrome. *JACC.* 2021; 78(21):2076–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.017
40. Biton Y, Rosero S, Moss AJ, et al. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. *Europace.* 2019; 21:339–46. DOI: 10.1093/europace/euy149
41. Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM et al. Left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: 50 years' experience provides guidance for management. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2022; 8(3):281–94. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.09.002

Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Канаева Т.В., Кароли Н.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Канаева Татьяна Владимировна*, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-9451-9318

Кароли Нина Анатольевна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Цель — определить прогностическую значимость общепринятых и новых сердечно-сосудистых биомаркеров (growth stimulation expressed gene 2 [ST2]) для оценки риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), при долгосрочном наблюдении.

Материал и методы. В нерандомизированном проспективном сравнительном исследовании приняло участие 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Помимо стандартных лабораторных обследований в день поступления в стационар у госпитализированных определялся уровень сердечно-сосудистых биомаркеров (лактатдегидрогеназа, высокочувствительный тропонин I, высокочувствительный тропонин T, креатинфосфокиназа, МВ фракция креатинфосфокиназы, ST2). Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 366 [365; 380] дней.

Результаты. За время наблюдения НССС зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин. Группа пациентов с развившимися НССС имела больший ИМТ, концентрации ИЛ-6, Д-димера, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, МВ фракции креатинфосфокиназы и ST2 ($p < 0,05$ для всех показателей) при поступлении. Предикторами наступления НССС выступили: артериальная гипертензия (АГ) (отношение шансов (ОШ) 2,73 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–6,22, $\chi^2 = 5,3$, $p = 0,021$), ожирение (ОШ 2,13 95% ДИ 1,15–3,96; $\chi^2 = 5,6$, $p = 0,018$), уровень ST2 > 36 нг/мл (ОШ 1,23 95% ДИ 1,11–1,37; AUC 0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p = 0,000$).

Заключение. Уровень ST2 > 36 нг/мл в день госпитализации, а также наличие АГ и ожирения повышали вероятность развития НССС в течение 1 года с момента

выписки у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: ST2, сердечно-сосудистые заболевания, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, COVID-19.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 04.04.2024

Принята: 20.05.2024



Для цитирования: Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42): 16-23. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-16-23

Prognostic role of ST2 biomarker in the development of adverse cardiovascular events in patients with new-onset coronavirus infection

Kanaeva T.V., Karoli N.A.

Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

AUTHORS:

Tatyana V. Kanaeva, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-9451-9318

Nina A. Karoli, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-7464-826X

The aim of the study is to determine the prognostic significance of established and novel cardiovascular biomarkers (growth stimulation expressed gene 2 (ST2)) for assessing the risk of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) during long-term follow-up.

Methods. A non-randomized, prospective comparative study included 112 patients hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19. In addition to standard laboratory tests, the levels of cardiovascular biomarkers (lactate dehydrogenase (LDH), high-sensitivity troponin I (hsTrI), high-sensitivity troponin T (hsTrT), creatine phosphokinase (CPK), creatine phosphokinase MB fraction (CPK-MB), ST2) were determined on the day of hospital admission. Patients were followed for 366 [365; 380] days.

Results. During the follow-up period, 14 (12.5%) patients developed ACVE, including 4 (3.6%) deaths from cardiovascular causes. The group of patients with developed ACVE had higher admission BMI, IL-6, D-dimer, LDH, CPK, CPK-MB and ST2 concentrations ($p < 0.05$ for all parameters). Predictors of the development of ACVE were arterial hypertension (AH) (odds ratio (OR) 2.73,

95% confidence interval (CI) 1.20–6.22, $\chi^2 = 5.3$, $p = 0.021$), obesity (OR 2.13, 95% CI 1.15–3.96; $\chi^2 = 5.6$, $p = 0.018$), ST2 level > 36 ng/mL (OR 1.23, 95% CI 1.11–1.37; AUC 0.949, sensitivity 92.9%, specificity 33%, $p = 0.000$).

Conclusion. The ST2 level of > 36 ng/mL on the day of hospitalization as well as the presence of AH and obesity increased the likelihood of developing ACVE within 1 year of discharge in patients who had a coronavirus infection.

Keywords: ST2, cardiovascular diseases, adverse cardiovascular events, COVID-19.

Conflict of interests: none declared.

Received: 04.04.2024

Accepted: 20.05.2024

For citation: Kanaeva T.V., Karoli N.A. Prognostic role of ST2 biomarker in the development of adverse cardiovascular events in patients with new-onset coronavirus infection. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42): 16-23. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-16-23

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — асартатаминотрансфераза

всТг — высокочувствительный тропонин

ДИ — доверительный интервал

ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда

КТ	— компьютерная томография	СРБ	— С-реактивный белок
КТ ОТГ	— компьютерная томография органов грудной клетки	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
КФК	— креатинфосфокиназа	ССС	— сердечно-сосудистая система
КФК-MB	— MB фракция креатинфосфокиназы	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	СРБ	— С-реактивный белок
НССС	— неблагоприятные сердечно-сосудистые события	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ОАК	— общий анализ крови	ЧДД	— частота дыхательных движений
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения	ХС нелПВП	— холестерин не липопротеидов высокой плотности
ОШ	— отношение шансов	COVID-19	— новая коронавирусная инфекция
СВР	— системная воспалительная реакция	ST2	— растворимая форма ST2
СД	— сахарный диабет	SARS-CoV-2	— severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов	ST2	— growth stimulation expressed gene 2

Введение

За время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Российской Федерации зафиксировано около 24 млн подтвержденных случаев заражения вирусом Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2). По показателю количества смертей от COVID-19 Россия находится на 4 месте в мировом рейтинге с 400 тыс. летальных исходов, а коэффициент смертности от COVID-19 на 100 тыс. населения составил 276 [1].

Около 80% инфицированных пациентов не имеют выраженных симптомов COVID-19, или тяжесть клинической картины заболевания варьируется от легкой до средней степени тяжести [2]. Тяжелое течение COVID-19 проявляется «цитокиновым штормом», острым респираторным дистресс-синдромом, системной воспалительной реакцией (СВР), развитием полиорганной недостаточности. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность увеличивали риски неблагоприятного клинического прогноза и госпитальной летальности [3]. У ряда пациентов без анамнеза имеющих ССЗ во время госпитализации по поводу COVID-19 выявлялось острое повреждение и дисфункция миокарда, определяемые по повышению уровня высокочувствительных сердечных тропонинов (вчТг) более 99 процентилля [4, 5]. Учитывая, что COVID-19 в сочетании с СВР может оказывать нежелательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, такие биомаркеры сердечного повреждения, как натрийуретический пептид В-типа (BNP), вчТг, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димер, наравне с провоспалительными маркерами (интерлейкин 6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ),

ферритин) были включены в модели прогнозирования смертности от COVID-19 на госпитальном этапе [3, 5].

Сердечно-сосудистые симптомы в рамках проявления COVID-19 [3, 7], дестабилизация известных или регистрация впервые выявленных ССЗ в острую фазу заболевания [3, 5, 6] описаны в работах ряда авторов, однако, в более поздних исследованиях акцентируется важность длительного наблюдения за пациентами в связи с возможностью развития отсроченных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [7]. Fiedler L. et al. в своем исследовании установили зависимость между частотой возникновения НССС при длительном наблюдении и уровнем традиционных (высокочувствительный тропонин I (вчТгI)) и перспективных (growth stimulation expressed gene 2 (ST2)) биомаркеров при поступлении [7].

ST2 представляет собой белок-рецептор, экспрессируемый иммунными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами, способный существовать в двух изоформах — растворимой (ST2) и трансмембранной (ST2L). При альтерации миокарда на фоне СВР происходит гиперпродукция интерлейкинов, в том числе интерлейкина-33 (ИЛ-33), который связывается с ST2L, реализуя кардиопротективный эффект ИЛ-33 [8]. В свою очередь, ИЛ-33 выступает в роли лиганда для ST2. Миокардиальный стресс приводит к повышению концентрации ST2, взаимодействующего с ИЛ-33 и блокирующего его антипролиферативный и антиапоптотический эффект [8, 9]. В исследовании Pascual-Figal D.A. et al. показано, что у пациентов с известной сердечной недостаточностью ST2 активно вырабатывался в альвеоцитах и повышался при кардиогенном отеке легких

и бронхопневмониях [9]. Zeng Z. et al. установили взаимосвязь между сывороточной концентрацией ST2 и активностью воспалительного ответа при COVID-19 [10].

Учитывая возможную продукцию ST2 в легочной ткани [9], активацию выработки ST2 иммунными клетками при СРП [8] и миокардиальном стрессе [8, 9], ассоциацию с выраженностью воспаления при COVID-19 [10] актуально более подробное изучение роли плазменного уровня ST2 в повреждении миокарда у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования — определить прогностическую значимость общепринятых (ЛДГ, вчТгI, высокочувствительный тропонин Т (вчТгТ), креатинфосфокиназа (КФК), МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ)) и новых (ST2) сердечно-сосудистых биомаркеров для оценки риска наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, при долгосрочном наблюдении.

Материал и методы

В нерандомизированном проспективном сравнительном исследовании приняло участие 112 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. В первичный скрининг последовательно включено 188 пациентов. В дальнейшем из нерандомизированного проспективного сравнительного исследования по различным причинам выбыло 76 пациентов.

Критериями включения пациентов являлись: необходимость в госпитализации в COVID-госпиталь; положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2 при поступлении; поражение легких 1–4 степени; добровольное согласие больного на участие в исследовании; возраст 40–70 лет. Критериями исключения были: имеющиеся ССЗ; острые и хронические заболевания бронхов и легких другой этиологии; онкологические заболевания; сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа.

В день госпитализации в перепрофилированный стационар по лечению пациентов с COVID-19 всем больным была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), взяты образцы венозной крови для выполнения общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, креатинин, АСТ, АЛТ, общий холестерин, прокальцитонин, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, вчТгТ, вчТгI, Д-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6, ST2). Для определения уровня ST2 использовался коммерческий набор Presage® ST2 Assay (иммуоферментный набор для количественного определения ST2, «Биохиммак», Россия), предназначенный для количественного

определения ST2 методом иммуоферментного анализа в 96-луночных микро-планшетах, дно лунок которых покрыто моноклональными антителами. Разбавленные образцы плазмы или сыворотки крови вносились в соответствующие лунки микро-планшета и инкубировались в течение указанного времени. Концентрация ST2 обнаруживалась при добавлении колориметрического реагента. Пороговое значение ST2 принято за 35 нг/мл [11].

Больные с COVID-19 на стационарном этапе лечения получали лекарственную терапию, рекомендованную в действующих «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» [12].

Наблюдение за выборкой из 112 пациентов осуществлялось в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара, в течении этого времени проводилась регистрация развития НССС — инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие на дальнейшее участие.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA 8.0 и MedCalc 8.2.0.3. Распределение признаков проверялось на соответствие нормальному закону с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для представления признаков с ненормальным распределением указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия между категориальными переменными анализировали с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Взаимосвязи между уровнем ST2 и клинико-лабораторными показателями устанавливались при расчете коэффициента корреляции Кенделла (τ). Для оценки независимого влияния изучаемых предикторов на наступление НССС выполнялся логистический регрессионный анализ с расчетом натуральных логарифмов отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ), по результатам которого строилась ROC-кривая (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника), рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC,

Area under the ROC Curve). В процессе ROC-анализа определялась точка отсечения (cut-off) с расчетом чувствительности и специфичности уровней прогностических биомаркеров. Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент госпитализации в стационар представлена в таблице 1. Среди обследованных больных преобладали женщины (57,1%), факт курения отмечался менее чем у четверти пациентов (21,4%), а наиболее распространенными сопутствующими состояниями были избыточная масса тела (26,8%) и дислипидемия (45,5%).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент госпитализации

Параметр	Пациенты (n=112)
Возраст, лет	58,0 [48,5; 63,5]
Мужчины n (%)	48 [42,9]
Женщины, n (%)	64 [57,1]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 [23,3; 29,4]
Длительность госпитализации, дни	10,0 [8,0; 14,0]
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7,0 [5,5; 10,0]
SpO ₂ , %	96,0 [94,0; 97,0]
ЧСС/мин	85,0 [75,0; 95,0]
Систолическое АД, мм рт.ст.	125 [115,0; 130,0]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	76 [70,0; 83,0]
ЧДД/мин	17 [16,0; 20,0]
Тяжесть течения COVID-19: Средне-тяжелое, n (%)	77 [68,8]
Тяжелое, n (%)	35 [31,2]
Стадия КТ на момент госпитализации: 1, n (%)	63 [56,3]
2, n (%)	31 [27,7]
3, n (%)	16 [14,3]
4, n (%)	2 [1,8]
Курение, n (%)	24 [21,4]
АГ на момент госпитализации: 1 степени, n (%)	13 [11,6]
2 степени, n (%)	6 [5,4]
Дислипидемия, n (%)	51 [45,5]
Избыточная масса тела, n (%)	30 [26,8]
Экзогенно-конституциональное ожирение: 1 степени, n (%)	7 [6,3]
2 степени, n (%)	4 [3,6]

Примечание. Стадия КТ на момент госпитализации устанавливалась на основании действующих «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции».

В таблице 2 представлены исходные лабораторные показатели, а в таблице 3 — сердечно-сосудистые маркеры пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар. Лейкопения (значение лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 16 пациентов

(14,3%), лейкоцитоз (значение лейкоцитов более $9 \times 10^9/\text{л}$) — у 24 пациентов (21,4%), тромбоцитопения (значение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) — у 22 пациентов (19,6%), СРБ сыворотки крови более 10 мг/л — у 103 пациентов (91,9%), ИЛ-6 более 7 пг/мл — у 50 пациентов (44,6%).

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов на момент госпитализации (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Пациенты (n=112)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,7 [4,6; 9,0]
Лимфоциты, %	18 [12,0; 29,0]
Моноциты, %	5 [3; 8]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	198 [150; 264]
Гемоглобин, г/л	138 [128; 151]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 [4,3; 5,1]
СОЭ, мм/ч	27 [19; 36]
СРБ, мг/л	41 [17; 98]
Ферритин, нг/мл	285 [150; 601]
ИЛ-6, пг/мл	4,1 [0,6; 28,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,5; 5,0]
ХС нелПВП, ммоль/л	3,5 [2,7; 4,1]
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 7,0]
АЛТ, ед/л	35 [26; 60]
АСТ, ед/л	37 [28; 53]
Д-димер, мкг/мл	0,6 [0,4; 1,0]
СКФ, мл /мин/м ²	84 [68; 94]

Таблица 3

Концентрация сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (Ме [Q25; Q75])

Биомаркер	Пациенты (n=112)
ЛДГ, ед/л	175 [170; 190]
КФК, ед/л	61 [57; 69]
КФК-МВ, ед/л	12 [9; 15]
вчТгТ, нг/мл	3,5 [2; 5]
вчТгI, нг/мл	6 [4; 8,5]
ST2, нг/мл	34 [29,4; 42]

Среди сердечно-сосудистых показателей, повышение концентрации выше пороговых значений отмечалось только для ST2 (у 51 [45,5%] госпитализированного больного). При этом, среди всех обследованных пациентов, не зафиксировано повышения уровня вчТгТ, вчТгI, КФК, КФК-МВ, ЛДГ.

Корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь между концентрацией ST2 и переводом на неинвазивную вентиляцию легких во время госпитализации ($r=0,40$, $p < 0,05$), зафиксированными после выписки НССС ($r=0,42$, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлено наличие слабых прямых взаимосвязей между

ST2 и уровнями вчТгТ ($r=0,17, p<0,05$) и ЛДГ ($r=0,14, p<0,05$). И не было установлено корреляционных взаимосвязей между концентрацией ST2 и значением других сердечно-сосудистых (вчТгТ ($r=-0,05, p>0,05$), КФК ($r=0,12, p>0,05$), КФК-МВ ($r=0,10, p>0,05$)) и воспалительных показателей (СРБ ($r=0,05, p>0,05$), ферритином ($r=0,08, p>0,05$), ИЛ-6 ($r=0,05, p>0,05$), что указывает на независимость и самостоятельность нового сердечно-сосудистого биомаркера ST2.

Частота наступления НССС в течение проспективного наблюдения представлена в таблице 4. НССС зарегистрированы у 14 (12,5%) пациентов, в том числе зафиксировано 4 (3,6%) летальных исхода от сердечно-сосудистых причин.

Таблица 4

Структура нежелательных сердечно-сосудистых событий при 1-годичном наблюдении за пациентами

Конечные точки исследования	Пациенты, n (%)
НССС	
ИМ	9 (8,0)
ОНМК	3 (2,7)
ТЭЛА	2 (1,8)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	
ИМ	3 (2,7)
ТЭЛА	1 (0,9)

Проведено сравнение клинико-лабораторных данных у пациентов без развития конечных точек при долгосрочном наблюдении (группа 1) и с их развитием (группа 2) (табл. 5). Из таблицы 5 следует, что группы пациентов не различались по полу, возрасту, тяжести течения COVID-19, уровням СРБ, ферритина, вчТгТ. Установлены достоверные различия по показателю ИМТ, концентрациям ИЛ-6, Д-димера, ЛДГ, КФК, КФК-МВ и ST2 ($p<0,05$ для всех показателей) при поступлении.

Используя данные переменные в качестве предикторов наступления НССС, был проведен логистический регрессионный анализ с вычислением ОШ для каждого показателя. Несмотря на достоверные различия групп пациентов по нескольким клинико-лабораторным показателям, предикторами наступления НССС являлись сопутствующие заболевания: АГ (ОШ 2,73 95% ДИ 1,20–6,22; $\chi^2=5,3, p=0,021$), ожирение (ОШ 2,13 95% ДИ 1,15–3,96; $\chi^2=5,6, p=0,018$); значения ST2 (ОШ 1,23 95% ДИ 1,11–1,37; $p=0,000$).

По результатам ROC-анализа рассчитана оптимальная концентрация ST2>36 нг/мл (AUC=0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p=0,000$) (рис. 1). Выявление повышения уровня

Таблица 5

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 в зависимости от развития конечных точек при 1-годичном наблюдении

Параметр	Группа 1, n=98	Группа 2, n=14	p
Пол			
Мужской, n (%)	42 (42,9)	6 (42,9)	0,563
Женский, n (%)	56 (57,1)	8 (57,1)	
Возраст, лет	58 [49; 64]	57 [46; 63]	0,933
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,9; 29,0]	28,8 [25,0; 36,3]	0,018
Течение COVID-19:			
Средне-тяжелое, n (%)	70 (71,4)	7 (50)	0,105
Тяжелое, n (%)	28 (28,6)	7 (50)	
СРБ, мг/л	39,2 [17; 99]	72 [51; 128]	0,078
Ферритин, нг/мл	288 [156; 601]	448 [250; 898]	0,130
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,5; 4,8]	5,2 [4,2; 5,8]	0,014
ХСнеЛПВП, ммоль/л	3,3 [2,7; 4,0]	4,2 [3,5; 5,0]	0,012
Д-димер, мкг/мл	0,56 [0,38; 0,92]	1,2 [0,8; 1,9]	0,001
вчТгТ, нг/мл	3 [2; 5]	6 [4; 6]	0,003
вчТгЛ, нг/мл	6 [4; 8]	7 [5; 12]	0,150
ИЛ-6, пг/мл	2,9 [0,6; 29,1]	15,9 [7,8; 58,5]	0,017
ЛДГ, Ед/л	175 [170; 180]	210 [195; 210]	0,000
КФК, Ед/л	60 [57; 66]	71 [68; 83]	0,000
КФК-МВ, Ед/л	11 [9; 14]	23 [15; 33]	0,000
ST2, нг/мл	33,3 [28,5; 38]	64 [55; 84,3]	0,000

Примечание. Значения p получены по результатам проведения непараметрического теста Манна-Уитни

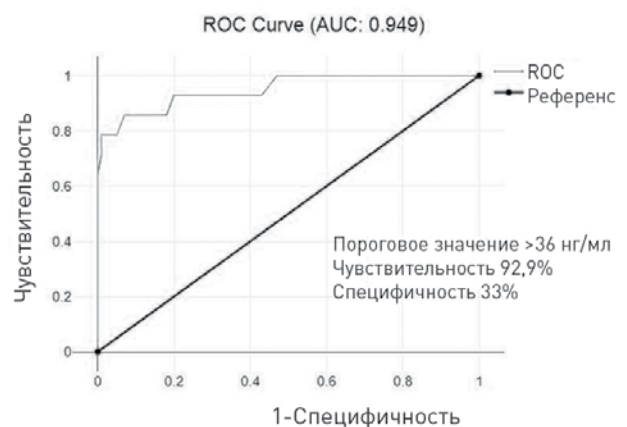


Рис. 1. Чувствительность и специфичность сывороточной концентрации ST2 в стратификации риска развития НССС у пациентов, перенесших COVID-19 (ROC-анализ)

ST2>36 нг/мл может помочь в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших COVID-19.

Обсуждение

Во время пандемии COVID-19 для выявления пациентов высокого риска неблагоприятного клинического исхода наравне с инструментальными методами КТ ОГК активно использовалась интерпретация

лабораторных показателей с разработкой прогностических моделей нежелательных исходов [3,5]. При этом наиболее часто в эти прогностические модели включались маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритин) и клеточного повреждения (ЛДГ, вчТг) [2, 5, 13]. В этих исследованиях изучался прогноз наступления различных исходов во время госпитализации, а отсроченным исходам было уделено недостаточно внимания.

Изучая опубликованные работы по оценке развития НССС при длительном (1–2-годовалом) наблюдении за пациентами, перенесшими COVID-19, нами был отобран перечень сердечно-сосудистых биомаркеров (ЛДГ, вчТг, вчТгТ, КФК, КФК-МВ, ST2), которые были ассоциированы с наступлением НССС [6, 7, 10].

В нашем исследовании частота развития НССС в течение 12 месяцев составила 12,5%, что значительно отличается от частоты НССС в работе Fiedler L. et al. (2023), равной 8,4% [7]. Надежными предикторами НССС в этом исследовании выступили: вчТг (ОР 1,354, 95% ДИ 1,073–1,710, $p=0,011$) и ST2 (ОР 1,002, 95% ДИ 1,000–1,004, $p=0,017$). Частота летальных исходов (3,6% и 4,1%, соответственно) сопоставима с наблюдением Motloch L.J. et al. (2023) [14]. В этом крупном исследовании предиктором смертельного исхода в первый год с момента выписки был маркер ST2 (ОР 1,006, 95% ДИ 1,002–1,009, $p<0,001$) [14].

В нашем исследовании не выявлено значимого влияния концентрации вчТг на прогноз пациентов после выписки, что совпадает с данными Motloch L.J. et al. (2023) [14], но полученные результаты отличаются от выводов Fiedler L. et al. (2023) [7], также анализирующего уровень вчТг в день госпитализации. Отсутствие прогностической ценности вчТг может объясняться временем забора крови у пациентов (в нашем исследовании и эксперименте Motloch L.J. et al. (2023) [14] забор крови осуществлялся в первые сутки поступления больных), а для повреждения миокарда вирусом SARS-CoV2 и повышения уровня вчТг должно пройти не менее 1–2 недель [5]. Расхождение в результатах может быть также обусловлено тем, что пациенты в нашем исследовании не имели анамнеза ССЗ, а в работе Fiedler L. et al. (2023) у 4,4% больных имелась ишемическая болезнь сердца, у 2,0% — хроническая сердечная недостаточность.

В отношении долгосрочного прогноза развития НССС и смерти наибольшей ценностью обладает определение концентрации ST2 [7, 14], что было определено и в нашей работе. Мы получили досто-

верные различия между группами пациентов по ряду лабораторных параметров (ИЛ-6, Д-димер, ЛДГ, КФК, КФК-МВ и ST2 ($p<0,05$ для всех показателей)), однако шанс наступления НССС повышал только уровень ST2 (ОШ 1,23 [95% ДИ 1,11–1,37]; AUC 0,949, чувствительность 92,9%, специфичность 33%, $p=0,000$). Также была определена точка cut-off для ST2>36 нг/мл, что приближено к точкам отсечения для ST2, полученным в работе Zhang Q. et al. (2021) [15]. Авторами установлено, что уровень ST2≥34,2 нг/мл (AUC 0,662, чувствительность 66,7%, специфичность 65,2%, $p<0,001$) повышал риски наступления НССС у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОР = 10,22 95% ДИ 4,05–25,7, $p<0,001$) [15].

Заключение

Определение концентрации не только общепринятых, но и новых биомаркеров может помочь в стратификации развития долгосрочных неблагоприятных событий у пациентов с COVID-19. В ходе исследования было обнаружено, что повышенные концентрации ST2 в сочетании с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, ожирение) статистически значимо ассоциированы с развитием неблагоприятных клинических исходов в когорте пациентов, перенесших COVID-19. Шанс наступления НССС у пациентов, перенесших COVID-19, в течение 1 года с момента выписки выше у тех больных, у которых отмечались значения ST2>36 нг/мл в день госпитализации.

Несмотря на убедительные данные, подтверждающие прогностическую роль ST2, остаются вопросы о целесообразности его включения в рутинные панели определения сердечно-сосудистого риска. Дальнейшие исследования призваны определить место биомаркера ST2 в клинических моделях стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших COVID-19.

Ограничения исследования. Данное исследование имело несколько ограничений. Исследование проводилось на небольшой выборке пациентов одного из лечебных учреждений. Не производилось исследования уровней сердечно-сосудистых биомаркеров в динамике, что могло увеличить перечень предсказательных лабораторных показателей.

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

Литература/References

1. World Health Organization WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [accessed on 4 April 2024]. Available online: <https://covid19.who.int/table>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Apr 10;5(5):518-536. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
7. Fiedler L, Motloch LJ, Jirak P, et al. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. *Biomedicines*. 2022 Nov 10;10(11):2889. DOI: 10.3390/biomedicines10112889
8. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240
9. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
10. Zeng Z, Hong XY, Li Y, et al. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2020 Dec;14(17):1619-1629. DOI: 10.2217/bmm-2020-0410
11. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):607-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
12. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (18.08.2022). М.; 2022. 249 p. Russian (Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). М., 2022. 249 с.)
13. Gupta RK, Harrison EM, Ho A, et al; ISARIC4C Investigators. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):349-359. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30559-2
14. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 28 (9):906665. DOI: 10.3389/fmed.2022.906665
15. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Dec 1;28(12):1289-1297. DOI: 10.5551/jat.59832

Патогенетические ассоциации уровня галектина-3 с параметрами тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов с остеоартритом

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анкудинов Андрей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0002-5188-7997

Калягин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия. ORCID: 0000-0002-2708-3972

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является заболеванием, неблагоприятно влияющим на прогноз для пациентов. Наличие отягощающих (коморбидных) состояний, в частности ревматической патологии, может усугублять течение сердечной недостаточности (СН). Для дополнительной оценки тяжести течения ХСН могут быть использованы современные иммунологические маркеры.

Цель — изучить возможные ассоциации галектина-3 с лабораторными и инструментальными параметрами пациентов с ХСН и остеоартритом (ОА).

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование 115 пациентов с ХСН, проходивших амбулаторное наблюдение: среди них, 65 пациентов — исследуемая группа с ХСН и ОА коленных суставов и 50 пациентов — группа с ХСН без ОА. Проведён сравнительный анализ лабораторных и инструментальных показателей, отражающих тяжесть течения ОА, галектина-3 в обеих группах, а также поиск возможных ассоциаций галектина-3 с параметрами, отражающими тяжесть ХСН. Результаты сравнительного ана-

лиза представлены в виде медианы (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля на основании критерия Манна-Уитни. Для анализа характеристики анализируемых ассоциаций нескольких признаков использовался метод линейного регрессионного анализа. Критический уровень значимости оцениваемых статистических гипотез $p < 0,05$. Сравнение различий частот в анализируемых группах осуществляли при помощи χ^2 -Пирсона.

Результаты. Между обследуемыми группами выявлены значимые различия в уровнях креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), изменения в параметрах липидограммы. В исследуемой группе (ХСН и ОА) обнаружено преобладание случаев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), более высокое значение индекса массы миокарда левого желудочка и соотношения параметров трансмитрального потока по сравнению с пациентами с ХСН без ОА. В группе пациентов с ХСН и ОА обнаружено статистически значимо повышенный уровень галектина-3 по сравнению с пациентами без ОА: 39,4 (30,3–68,2) и 19,1 (15,5–8,4) нг/мл. Также в группе

пациентов с ХСН и ОА построена логистическая регрессионная модель с уровнем галектина-3 и параметрами, отражающими тяжесть течения ХСН.

Заключение. Хронический воспалительный процесс низкой степени интенсивности на примере ОА может значимо ухудшать течение ХСН. Повышенный уровень галектина-3 и его ассоциация с параметрами, отражающими тяжесть течения СН в группе пациентов с ХСН и ОА, может указывать на более выраженный фиброз миокарда и более высокий риск неблагоприятного исхода по сравнению с пациентами без ОА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеоартрит, коморбидность, галектин-3.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 24.04.2024

Принята: 25.05.2024



Для цитирования: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Патогенетические ассоциации уровня галектина-3 с параметрами тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов с остеоартритом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12(42): 24-30. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-24-30

Pathogenetic associations of galectin-3 levels with chronic heart failure severity parameters in patients with osteoarthritis

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

AUTHORS:

Andrey S. Ankudinov, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5188-7997

Alexey N. Kalyagin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2708-3972

Chronic heart failure (CHF) is a disease that negatively affects the prognosis of patients. The presence of aggravating (comorbid) conditions, in particular connective tissue disorders, can aggravate the course of heart failure (HF). Modern immunologic markers can be used for additional assessment of the severity of the CHF course. The aim of the study was to investigate possible associations of galectin-3 with laboratory and instrumental parameters in patients with CHF and osteoarthritis (OA). Methods. A one-stage cross-sectional study was performed in 115 patients with CHF who were undergoing outpatient follow-up: 65 patients — the study group with CHF and knee OA and 50 patients — the group with CHF without OA. A comparative analysis of laboratory and instrumental parameters reflecting the severity of OA progression and galectin-3 in both groups was performed, as well as the search for possible associations of galectin-3 with parameters reflecting the severity of CHF. The results of the comparative analysis are presented as median (Me) with first (Q1) and third (Q3) quartiles based on the Mann-Whitney test. The method of linear regression analysis was used to analyze the characteristics of the analyzed associations between several parameters. The critical level of significance of the statistical hypotheses

evaluated was $p < 0.05$. Comparison of frequency differences in the analyzed groups was performed using the χ^2 -Pearson test.

Results. Significant differences in creatinine levels, glomerular filtration rate (GFR), changes in lipidogram parameters were found between the studied groups. Higher rate of left ventricular hypertrophy (LVH), higher values of left ventricular myocardial mass index and ratio of transmitral flow parameters were found in the studied group (CHF and OA) compared to patients with CHF without OA. A statistically significant increased level of galectin-3 was found in the group of patients with CHF and OA compared to patients without OA: 39.4 (30.3–68.2) and 19.1 (15.5–8.4) ng/mL, respectively. Also in the group of patients with CHF and OA, a logistic regression model was constructed with galectin-3 levels and parameters reflecting the severity of the CHF course.

Conclusion. Chronic low-intensity inflammatory process, as exemplified by OA, may significantly worsen the course of CHF. The increased level of galectin-3 and its association with parameters reflecting the severity of the HF course in the group of patients with CHF and OA may indicate more pronounced myocardial fibrosis and a higher risk of adverse outcomes compared to patients without OA.

Keywords: chronic heart failure, osteoarthritis, comorbidity, galectin-3

Conflict of interests: none declared.

Received: 24.04.2024

Accepted: 25.05.2024

For citation: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Pathogenetic associations of galectin-3 levels with chronic heart failure severity parameters in patients with osteoarthritis. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42): 24-30. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-24-30

Список сокращений

АД	— артериальное давление	МЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
АГ	— артериальная гипертензия	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
АМР	— антагонисты минералкортикоидных рецепторов	ОА	— остеоартрит
АРА	— антагонисты рецепторов ангиотензина	ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЗСЛЖ	— задняя стенка левого желудочка	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЭхоКГ	— эхокардиография
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	Е/А	— соотношения скоростей трансмитрального потока
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	NT-proBNP	— N-концевой фрагмент предсердного натрийуретического пептида
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		
КДР	— конечно-диастолический размер		
КСР	— конечно-систолический размер		

Введение

За последние годы в литературных источниках накоплено существенное количество данных, касающихся патогенетических отягощающих ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с остеоартритом (ОА). По данным метаанализов, включающих 15 исследований с участием 32 278 744 человек, распространенность сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОА колеблется от 24 до 39%. По имеющимся данным, такие пациенты имеют повышенный риск развития ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. Повышенный риск развития ССЗ на фоне ОА обусловлен целым рядом факторов: хроническое неинфекционное воспаление низкой степени выраженности, на фоне которого происходит прогрессирование эндотелиальной дисфункции и развитие атеросклероза; постоянный прием болеутоляющих — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), ведущий к ухудшению функции почек, задержки жидкости в организме; снижение физической активности [4]. Перечисленные факторы приводят к развитию АГ или ухудшению течения уже имею-

щейся [5]. Наличие у пациентов ССЗ и ОА часто ассоциируется с наличием ожирения [6].

Актуальным направлением является изучение особенностей течения ХСН у пациентов с ОА. Роль хронического воспаления в развитии ХСН активно обсуждается. По имеющимся данным провоспалительные цитокины могут иметь ведущую роль в развитии и прогрессировании ХСН. Пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на фоне имеющейся ревматической патологии, в частности ОА, должны рассматриваться как отдельная группа риска [7, 8]. Дополнительную информацию о тяжести и прогнозе таких больных могут давать иммунологические цитокины, в частности, галектин-3 — маркер фиброза миокарда, участвующий в регуляции таких реакций как дифференцировка клеток, клеточный цикл, апоптоз. Изучение его свойств у больных с ХСН и ОА может быть ценным для определения дополнительных клинических данных и прогноза [9, 10].

Цель — провести сравнительный анализ лабораторных и инструментальных параметров оценки ХСН у больных с ОА и без ОА, в том числе маркера фиброза миокарда — галектина-3, а также его возможные ассоциации с параметрами тяжести ХСН.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 65 пациентов с ХСН и ОА; 50 пациентов с ХСН без ОА. Обследование и включение в исследование проводились на базе терапевтического и ревматологического отделений ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1». При включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. Работа одобрена протоколом локального этического комитета ОГАУЗ «ИГКБ № 1», на базе структурных подразделений которой выполнялось включение пациентов (протокол от 05.10.2013 г.). При согласии на участие пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 50 до 70 лет;
- наличие ХСН, подтвержденной на основании современных клинических рекомендаций;
- ХСН, развившаяся на фоне ишемической и/или гипертонической болезни;
- наличие ОА, подтвержденного на основании современных клинических рекомендаций;

Критерии не включения в исследование:

- тяжелое течение ХСН (III и IV ФК ХСН по NYHA);
- неишемическая этиология ХСН;
- вторичный (посттравматический) ОА коленных суставов;
- сахарный диабет;
- СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Диагноз ХСН подтвержден на основании клинических рекомендаций [11,12]. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ принимаемой больными терапии представлен в таблице 2.

В обследуемых группах проведены стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Проанализирована сывороточная концентрация уровня галектина-3. Анализ полученных данных проводился с помощью программы STATISTICA 10.0. Оценка характеристики распределения данных производилась на основании теста Шапиро-Уилка. Результаты сравнительного анализа представлены в виде медиан (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля на основании U-критерия Манна-Уитни. Для анализа характеристики анализируемых ассоциаций нескольких признаков использовался метод линейного регрессионного анализа. Критический уровень значимости оцениваемых статистических гипотез $p < 0,05$. Сравнение различий частот в анализируемых группах осуществляли при помощи χ^2 -Пирсона [13].

Результаты

Сравнительный анализ эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей не выявил существенных различий в сравниваемых параметрах за исключением увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), а также отношения ранней и поздней митральной скорости с преобладанием вышеуказанных значений в группе пациентов с ХСН и ОА (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	Группы		p	χ^2
	ХСН и ОА (n=65)	ХСН без ОА (n=50)		
Возраст, лет; Me (Q1 — Q3)	58 (52–65)	56 (50–63)	0,07	
Длительность течения ХСН, лет; Me (Q1 — Q3)	6 (4–8)	5 (5–10)	0,08	
Количество больных с ИБС, n (%)	65 (100%)	50 (100%)	0,1	0,01
Количество больных с АГ и ИБС, n (%)	57 (88%)	42 (84%)	0,09	0,05

Таблица 2

Принимаемая терапия

Препарат	Группа		p	χ^2
	ХСН и ОА (n=65)	ХСН без ОА (n=50)		
Ингибиторы АПФ	14 (22%)	13 (25%)	0,07	2,1
АРА	30 (46%)	20 (40%)	0,06	1,9
Бета-блокаторы	65 (100%)	50 (100%)	0,1	1
АМР	11 (17%)	10 (21%)	0,09	1,4
Статины	55 (85%)	42 (84%)	0,08	1,3

Таблица 3

Сравнительный анализ морфологических параметров миокарда

Параметр	ХСН и ОА (n=65)	ХСН без ОА (n=50)	p
КДР, см; Ме (Q1-Q3)	4,44 (4,4-5,8)	4,7 (4,2-5,6)	0,5
КСР, см; Ме (Q1-Q3)	3,3 (2,4-4,2)	3,2 (2,2-4,1)	0,2
ЗСЛЖ, см; Ме (Q1-Q3)	1,2 (1,1-1,4)	1,15 (1-1,3)	0,6
ТМЖП, см; Ме (Q1-Q3)	1,2 (1,15-1,3)	1,1 (1,12-1,18)	0,2
ИММЛЖ, г/м ² , Ме (Q1-Q3)	127,4 (107,8-134,3)	118,5 (104,1-125,6)	0,03
ФВЛЖ, %, Ме (Q1-Q3)	45,05 (42,4-51,7)	44,2 (41,3-52,1)	0,09
Е/А, Ме (Q1-Q3)	1,1 (0,9-1,2)	0,9 (0,7-1,0)	0,02
ГЛЖ, n (%)	61 (95%)	46 (93%)	0,004 ($\chi^2 = 10,7$)

Сравнительный анализ уровня N — концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах (рис. 1).

При анализе лабораторных показателей в обследуемых группах выявлены статистически значимые различия в уровнях скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка в группе ОА. В группе ОА обнаружены значимо повышенный уровень креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Данные показатели, вероятно, обусловлены наличием хронического воспалительного процесса, а также регулярным приемом НПВС. Также обнаружены изменения по-

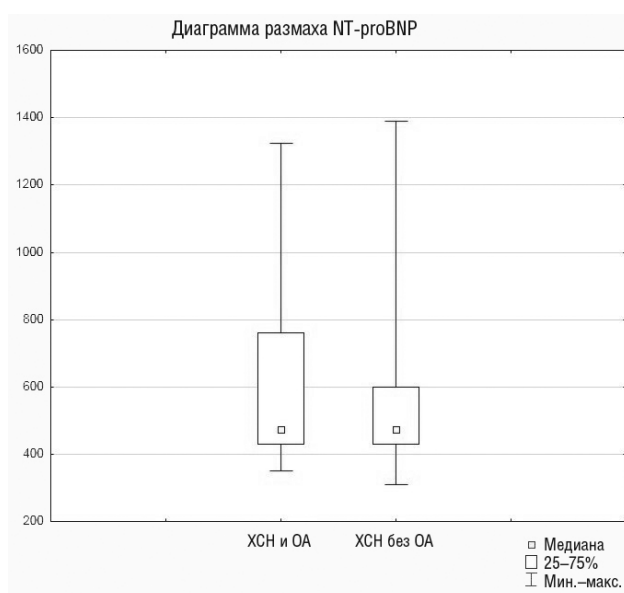


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня NT-proBNP, пг/мл

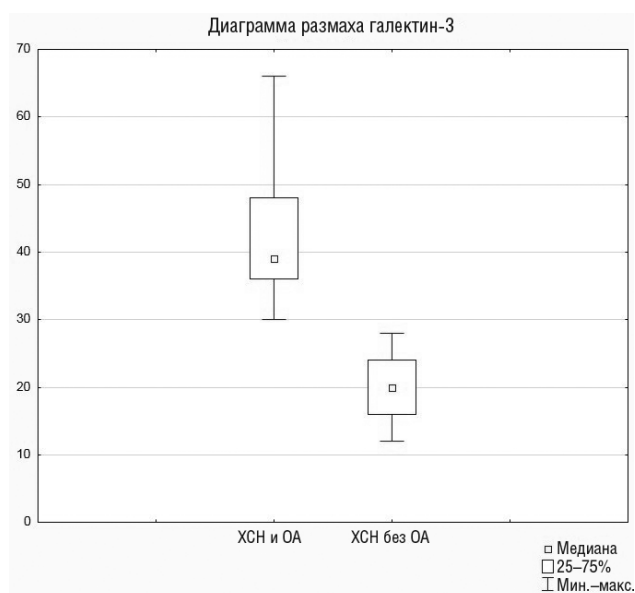


Рис. 2. Уровни галектина-3

казателей липидограммы и более высокие уровни средних значений артериального давления (АД) в группе ХСН и ОА (табл. 4).

В группе пациентов с ХСН и ОА обнаружено значимое повышение уровня галектина-3 по сравнению с пациентами без ОА (рис. 2).

При построении регрессионной модели с уровнем галектина-3 и ранее найденными показателями, имеющими статистически значимые различия, получена статистическая ассоциация, указывающая на ухудшение данных показателей на фоне роста концентрации галектина-3 (табл. 5, рис. 3).

Обсуждение

Хронический воспалительный процесс низкой степени активности, по всей вероятности, является одним из ведущих факторов развития и прогрессирования ХСН [14]. Наличие ОА для пациентов с ХСН является серьезным отягощающим фактором. Результаты, полученные в ходе данного исследования, согласуются с данной гипотезой. А именно: статистически значимо повышенный уровень галектина-3, ИММЛЖ, Е/А, а также частота встречаемости ГЛЖ по сравнению с пациентами без ОА. Отсутствие значимых различий в уровнях NT-proBNP между группами, может свидетельствовать об отсутствии клинических проявлений ХСН, при наличии вышеуказанных изменений.

Важными, на наш взгляд, результатами являются обнаруженные статистически значимые различия уровней АД. Причины таких изменений могут быть обусловлены, с одной стороны, задержкой Na, постоянным приемом НПВП, а также измене-

Таблица 4

Сравнительный анализ лабораторных показателей

Параметр	ХСН и ОА (n=65)	ХСН без ОА (n=50)	P
Гемоглобин, г/л	112,1 (95,06 – 129,2)	130,9 (119 – 139,4)	0,008
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,3 (2,05–3,9)	4,4 (3,4–4,9)	0,009
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	385,9 (256,6–456,8)	372,1 (282,3–411,5)	0,07
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	33,6 (14,8–45,8)	7,1 (3,3–10,4)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (3,7–6,1)	5,6 (4,2–6)	0,3
Гликированный гемоглобин	5,4 (3,3–6,1)	5,3 (3,9–5,8)	0,2
Общий белок, г/л,	79,6 (59,01–88,4)	77,6 (56,05–85,6)	0,06
Креатинин, мкмоль/л,	98,3 (72,5–133,2)	74,2 (65,2–111,4)	0,001
СКФ, мл/мин	63,2 (54,2–80,2)	74,8 (64,5 – 90,1)	0,004
С-реактивный белок, мг/л	34,01 (14,4–54,01)	2,1 (0,3–3,2)	0,06
Калий, ммоль/л	3,9 (3,3–5,2)	4,2 (3,2 – 5,09)	0,09
Натрий, ммоль/л	120,2 (112,9–145,2)	138,5 (114,5–142,8)	0,2
Кальций, ммоль/л	2,1 (1,9–2,4)	1,9 (1,5–2,1)	0,05
Аспартатамино-трансфераза, МЕ/л	22,9 (15,5–26,5)	20,7 (16,9–28,9)	0,1
Аланинамино-трансфераза, МЕ/л	22,1 (13,09–26,3)	21,7 (14,5–25,8)	0,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,1–6,1)	4,2 (3,4–5,1)	0,04
Триглицериды, ммоль/л	2,04 (0,9–2,5)	1,5 (0,7–2,1)	0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (1,1–2,9)	1,9 (0,6–2,1)	0,04
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,3–1,1)	1,3 (0,4–1,5)	0,03
Коэффициент атерогенности	5,2 (4,1–5,6)	3,3 (2,9–4,5)	0,001
Систолическое АД	143,5 (132 – 155)	136,5 (124 – 149)	0,04
Диастолическое АД	90,5 (70–111)	80 (65–95)	0,02

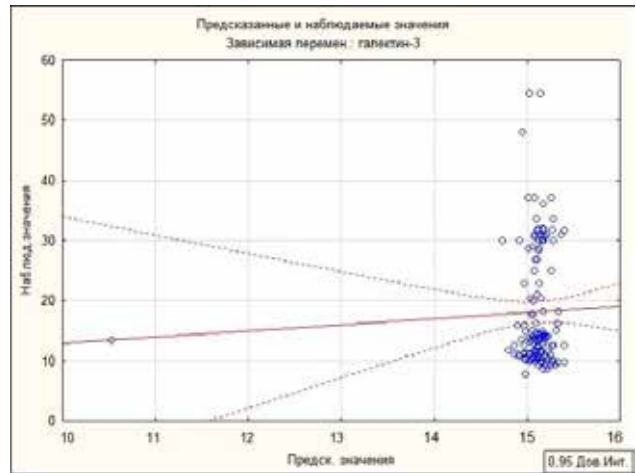


Рис. 3. Линейная регрессия галектина-3 с исследуемыми параметрами

нием состояния сосудистой стенки на фоне более выраженных изменений параметров липидограммы. Данная гипотеза согласуется с мнением других авторов, работающих в данной области. Сочетание дислипидемии, гипертонии и хронического воспаления низкой степени интенсивности, в совокупности является важнейшим патогенетическим коморбидным сочетанием, значительно ухудшающим прогноз для больных [15, 16].

Для пациентов с ХСН с сохраненной и умеренной сниженной ФВЛЖ, страдающих ОА, важным и открытым вопросом является определение прогноза. Учитывая, отсутствие различий по многим ЭхоКГ параметрам и уровню NT-proBNP, скорее всего, актуальным направлением является использование иммунологических маркеров. Полученная регрессионная модель галектина-3 с такими параметрами как NT-proBNP, ГЛЖ, ИММЛЖ подтверждает гипотезу. Однако нужно учитывать, что данное исследование проведено как одномоментное поперечное. Для выявления эффективности данного маркера необходимо проведение проспективных исследований.

Таблица 5

Результаты линейного регрессионного анализа

Параметры	Галектин-3: Me (Q — Q3) 39,4 (30,3–68,2); t=2,14; p=0,043			
	r	r ²	beta	p
С-реактивный белок, мг/л	0,34	0,24	0,34	0,04
NT-proBNP, пг/л	0,28	0,29	0,35	0,008
Общий холестерин, ммоль/л	0,3	0,4	0,44	0,006
ЛПНП, ммоль/л	0,41	0,31	0,2	0,001
ГЛЖ	0,2	0,3	0,3	0,03
ИММЛЖ, г/м ²	0,2	0,25	0,4	0,01

Заключение

Помимо традиционных ФР декомпенсации ХСН, по современным данным, ОА необходимо рассматривать как дополнительный фактор развития декомпенсации. Наличие хронического неинфекционного воспаления низкой степени интенсивности у пациентов с ХСН и ОА приводит к более выраженному фиброзу миокарда. В проведенном исследовании данная гипотеза подтверждается более высоким уровнем галектина-3, ИММЛЖ и ГЛЖ. Для пациентов с ХСН

и ОА такие изменения могут быть ассоциированы с более быстрым развитием неблагоприятных исходов. Целесообразно рассматривать галектин-3 как дополнительный маркер оценки течения ХСН для данной группы пациентов.

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

Литература/References

1. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A. et al. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(6): 679–684. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
2. Alanazi J, Unnisa A, Patel RD. et al. Prevalence of cardiovascular disease and osteoarthritis in obese population of Hail region, Saudi Arabia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26(19): 7161–7168. DOI: 10.26355/eurrev_202210_29903
3. Haue AD, Armenteros JA, Holm PC et al. Temporal patterns of multi-morbidity in 570157 ischemic heart disease patients: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1): 87. DOI: 10.1186/s12933-022-01527-3
4. Kuusalo L, Felson DT, Wang N. et al. Metabolic osteoarthritis — relation of diabetes and cardiovascular disease with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021; 29(2): 230–234. DOI: 10.1016/j.joca.2020.09.010
5. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *Journal of Human Hypertension*. 2021; 35 (5): 419–427. DOI: 10.1038/s41371-020-0348-y
6. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for joint prevention and therapy. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021; 20 (1): 26–60. Russian [Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (1): 26–60]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2660
7. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S. et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2019; 114(3): 19. DOI: 10.1007/s00395-019-0722-5
8. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021; 117 (2): 423–434. DOI: 10.1093/cvr/cvaa217
9. Udomsinprasert W, Ungsudechachai T, Wunthong S. et al. Effect of galectin-3 on synovial inflammation in knee osteoarthritis via stimulating phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023;122: 110673. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110673
10. Cheng Z, Cai K, Xu C et al. Prognostic value of serum galectin-3 in chronic heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 783–707. DOI: 10.3389/fcvm.2022.783707
11. Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 40–83. Russian [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (11): 40–83]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
12. Alekseeva L.I. Updating of clinical recommendations for the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ*. 2019; 4: 2–6. Russian [Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019; 4: 2–6].
13. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. М.: Mediasphere. 2002: 312 p. Russian [Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002: 312 с.].
14. Harada M, Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2021; 13(1): 25–35. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.11.002
15. Sampath SJP, Venkatesan V, Ghosh S. et al. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis an updated review. *Curr Obes Rep*. 2023; 12(3): 308–331. DOI: 10.1007/s13679-023-00520-5
16. Shi X, Schlenk EA. Association of hypertension with knee pain severity among people with knee osteoarthritis. *Pain Manag Nurs*. 2022; 23(2): 135–141. DOI: 10.1016/j.pmn.2021.08.002

Электрокардиография высокого разрешения при хронической сердечной недостаточности в старческом возрасте

Грачев Д.С., Петров В.С.

ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России, Рязань, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Грачев Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0009-0002-5972-5631

Петров Вадим Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0001-8631-8826

Цель работы — изучение основных параметров электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР) у пациентов старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов (87 женщин [72,5%] и 33 мужчины [27,5%]) старческого возраста (средний возраст — 81,32±4,2 года), страдающие ХСН. Были выделены группы пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС): 38 человек с ХСН IIA и ХСН IIB стадиями; 50 человек с полной блокадой ножек пучка Гиса (ПБНПГ) с ХСН IIA и ХСН IIB стадиями и пациенты с нарушениями сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) — 32 человека с ХСН I и ХСН IIA стадиями. Пациентам проводили ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ ВР.

Результаты. Наибольшие значения среди группы пациентов с ХСН + ПИКС регистрировались по параметрам QTc (452,52±3,55 мс), QTp (87,83±1,21 мс), TotQRSF (103,25±2,97 мс). Наибольшие значения в группе пациентов с ФП были зарегистрированы по показателям QTc, TotQRSF и LAS40 (452,65±2,69 мс; 100,04±2,36 мс и 51,64±2,85 мкВ соответственно). У пациентов с ПБНПГ наибольшие значения фиксировались по показателям QTc, TotQRSF, LAS40, PTotal (463,25±3,98 мс; 115,44±3,45 мс; 67,44±4,63 мкВ и 128,83±8,65 мс соответственно). Наибольшие значения показателя QTc и TotQRSF регистрировались среди пациентов с ХСН IIB стадии +

ПИКС, а также ХСН IIB стадии + ПБНПГ. При проведении линейного регрессионного анализа обнаружена взаимосвязь показателей поздних потенциалов желудочков (TotQRSF, RMS40, LAS40) с такими показателями УЗИ сердца, как конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка.

Заключение. Метод анализа ЭКГ ВР позволяет оценивать электрическую нестабильность и ремоделирование миокарда при ХСН. В нашем исследовании показатели ЭКГ ВР, такие как TotQRSF, RMS40 и LAS40, отражающие электрическую неоднородность миокарда, были ухудшены у пациентов старческого возраста с тяжелой ХСН. Это свидетельствует о наличии фрагментированной электрической активности, которая может быть связана со структурно-функциональными изменениями миокарда. Анализ ЭКГ ВР может использоваться для комплексной оценки сердечно-сосудистой системы у данной группы больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, электрокардиография высокого разрешения, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, миокард.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.03.2024

Принята: 15.05.2024





Для цитирования: Грачев Д.С., Петров В.С.
Электрокардиография высокого разрешения при хро-

нической сердечной недостаточности в старческом возрасте. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 42 (12): 31-38. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-31-38

High-resolution electrocardiography for chronic heart failure in the elderly

Grachev D.S., Petrov V.S.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

AUTHORS:

Dmitry S. Grachev, PhD student of the Department of Hospital Therapy with Medical-Social Expertise course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0002-5972-5631

Vadim S. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy with Medical-Social Expertise course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0001-8631-8826

The aim of the study was to investigate the main parameters of high-resolution electrocardiography (HRECG) in elderly patients suffering from chronic heart failure (CHF).

Methods. The study included 120 patients (87 women (72.5%) and 33 men (27.5%)) of elderly age (mean age 81.32 ± 4.2 years) with CHF. Patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) were divided into groups: 38 patients with CHF IIA and CHF IIB stages; 50 patients with complete bundle branch block (CBBB) with CHF IIA and CHF IIB stages; 32 patients with atrial fibrillation (AF) with CHF I and CHF IIA stages. Patients underwent ECG, Holter monitoring, HRECG.

Results. The highest values in the group of patients with CHF + PICS were recorded for QTc (452.52 ± 3.55 ms), QTp (87.83 ± 1.21 ms) and TotQRSF (103.25 ± 2.97 ms). The highest values in the group of patients with AF were recorded for QTc, TotQRSF and LAS40 (452.65 ± 2.69 ms; 100.04 ± 2.36 ms and 51.64 ± 2.85 μ V, respectively). In patients with complete bundle branch block (CBBB), the highest values were recorded for QTc, TotQRSF, LAS40 and PTotal (463.25 ± 3.98 ms; 115.44 ± 3.45 ms; 67.44 ± 4.63 μ V and 128.83 ± 8.65 ms, respectively). The highest QTc and TotQRSF values were observed in patients with CHF IIB stage + PICS and CHF IIB stage + CBBB. Linear regression analysis revealed a correlation between ventricular late potential indices (TotQRSF, RMS40, LAS40) and cardiac ECHO parameters such as end diastolic diameter

(EDD), end systolic diameter (ESR), interventricular septal thickness (IVST), left ventricle posterior wall thickness (LVPWT).

Conclusion. HRECG analysis can assess myocardial electrical instability and remodeling in CHF. In our study, HRECG indices such as TotQRSF, RMS40, and LAS40, which reflect myocardial electrical heterogeneity, were impaired in elderly patients with severe CHF. This suggests the presence of fragmented electrical activity, which may be associated with structural and functional myocardial changes. HRECG analysis can be used for a comprehensive assessment of the cardiovascular system in this group of patients.

Keywords: chronic heart failure, high-resolution electrocardiography, postinfarction cardiosclerosis, atrial fibrillation, myocardium.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.03.2024

Accepted: 15.05.2024

For citation: Grachev D.S., Petrov V.S. High-resolution electrocardiography for chronic heart failure in the elderly. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 42 (12): 31-38. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-31-38

Список сокращений

КДР — конечный диастолический размер
КСР — конечный систолический размер
ПБНпГ — полная блокада ножек пучка Гиса
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого
желудочка в диастолу
ТМЖП — толщина межжелудочковой
перегородки в диастолу
ФВ — фракция выброса

ФП — фибрилляция предсердий
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ ВР — электрокардиография высокого расширения

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный клинический синдром, возникающий в результате функционального или структурного заболевания сердца, нарушающего наполнение желудочков или выброс крови в большой круг кровообращения. ХСН остается широко распространенным заболеванием с высокой заболеваемостью и смертностью [1, 2]. По оценкам экспертов, согласно реестру Global Health Data Exchange, текущая распространенность ХСН во всем мире составляет 64,34 млн случаев [3].

Самыми частыми причинами ХСН в Рязанской области являются артериальная гипертензия — 89,6%, фибрилляция предсердий (ФП) — 63,3% и ишемическая болезнь сердца — 64,9% [4]. В процессе старения растет вероятность возникновения данных заболеваний, что подчеркивает необходимость всестороннего подхода к диагностике и лечению, а также вызывает вопросы о индивидуальной профилактике этого состояния с раннего возраста [5]. В старческом возрасте актуальна проблема синдрома старческой астении и наличия множественной коморбидной патологии, которые ухудшают прогноз, увеличивая количество и длительность госпитализаций, а также уменьшая выживаемость пациентов с ХСН [6]. Ремоделирование сердечной мышцы меняет электрическую активность сердца, которое можно выявить с помощью регистрации электрокардиограммы.

В последние годы все более широкое развитие получает метод электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР). Основой этого метода являются компьютерное усиление, усреднение и фильтрация различных участков электрокардиограммы с их последующей математической обработкой [7]. Таким образом, данный метод позволяет выделить и анализировать низкоамплитудные сигналы, недоступные для анализа при использовании традиционных методов регистрации ЭКГ и содержащие важную диагностическую информацию [8].

Так при сравнении умерших и выживших пациентов с хронической ревматической болезнью сердца, являющейся моделью, медленно прогрессирующей ХСН, отмечается ухудшение динамики показателей поздних потенциалов желудочков, выявленных с помощью ЭКГ ВР [9]. В связи с этим,

получение максимально полной информации об электрическом потенциале сердца у данной когорты пациентов представляет собой актуальную проблему диагностики.

Изучение основных параметров ЭКГ ВР у пациентов с ХСН позволяет детальнее оценить электрофизиологические свойства миокарда, что в свою очередь может отразиться на тактике ведения данных больных.

Цель работы — изучение основных параметров ЭКГ ВР у пациентов старческого возраста, страдающих ХСН.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 пациентов (87 женщин (72,5%) и 33 мужчины (27,5%)) старческого возраста (средний возраст — 81,32±4,2 года), страдающих ХСН и подписавших информированное согласие. Критериями включения в исследование стали: наличие диагноза ХСН в медицинской карте и ожидаемая продолжительность жизни больше года. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний, признаки острой инфекции, включая SARS-CoV-2, тяжелое психическое заболевание, а также невозможность заполнения опросников, которые предусмотрены исследованием.

Основные клинические характеристики исследуемых приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Исследуемые пациенты, (n = 120)	
	Абс.	Отн. (% от группы)
Гипертоническая болезнь	113	94 %
Ожирение	40	33
Сахарный диабет 2 типа	22	18
ФП (постоянная или пароксизмальная)	62	52
Инфаркт миокарда в анамнезе	29	24
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	17	14
Синдром старческой астении	40	33
ХСН, I ст.	12	10
ХСН, IIA ст.	68	73
ХСН, IIB ст.	20	17
Низкая фракция выброса (ФВ)	8	7 %
Умеренно сниженная ФВ	20	17 %
Сохраненная ФВ	92	76 %

При оценке физического развития средний рост исследуемых составлял $163,09 \pm 7,86$ см, средняя масса тела — $75,18 \pm 13,36$ кг, средний индекс массы тела — $28,26 \pm 4,76$ кг/м², средняя окружность талии — $99,80 \pm 11,51$ см.

Среди больных выделяли группы пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС): 38 человек с ХСН IIA и ХСН IIB стадиями; 50 человек с полной блокадой ножек пучка Гиса (ПБНПГ) с ХСН IIA и ХСН IIB стадиями и пациенты с нарушениями сердечного ритма по типу ФП — 32 человека с ХСН I и ХСН IIA стадиями.

Больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование: 12-канальную ЭКГ ВР с помощью полифункционального холтер-монитора (Кардиотехника-07-АД-3/12Р, Инкарт, Россия); эхокардиографию на аппарате Philips Affiniti 70 с оценкой, где были отражены конечный систолический размер (КДР), конечный диастолический размер (КСР), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ). Среди параметров ЭКГ ВР оценивали следующие показатели: ТО (начало турбулентности, %), TS (наклон турбулентности, мс/RR) QTc (корригированный интервал QT, мс); QTdis (дисперсия интервала QT, мс), QTp (значение в абсолютных единицах измерения до вершины Т зубца, мс), JTc (корригированный интервал JT, мс), JTdis (дисперсия интервала JT, мс), MTWA макс., MTWA сред., LAS40, PTotal, RMS20 (среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца Р, мкВ).

Исследование было выполнено в соответствии с надлежащей клинической практикой (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование было одобрено локально-этическим комитетом при ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России в октябре 2021 г. До включения в исследование у всех участников было получено добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета компьютерных программ Stat Soft 13.0. Для количественных признаков вычисляли среднее арифметическое

значение и стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Уилкоксона и Манна-Уитни. Для сравнения средних значений использовался однофакторный дисперсионный анализ, а для оценки возможной взаимосвязи между переменными применялся линейный регрессионный анализ.

Различия между группами принимали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Проведено сравнение основных параметров ЭКГ ВР в группах пациентов с ХСН в зависимости от наличия ПИКС. Данные параметры представлены в таблице 2. Представленные данные свидетельствуют о статистически значимых различиях между группами по таким показателям, как QTc ($p=0,034$), QTp ($p=0,001$), TotQRSF ($p=0,005$) с наибольшими показателями в группе пациентов с ПИКС ($452,52 \pm 3,55$ мс; $87,83 \pm 1,21$ мс и $103,25 \pm 2,97$ мс соответственно) и RMS40 ($p=0,032$) с наименьшим значением в группе пациентов с ПИКС — $21,22 \pm 2,14$ мкВ. Другие параметры, такие как TS, QTdis, JTc, JTdis, MTWA макс., MTWA сред., LAS40, PTotal, RMS20, не показали статистически значимых различий между группами.

Произведен анализ основных параметров ЭКГ ВР в группах пациентов с ХСН в зависимости от наличия ФП. Подробные результаты указаны в таблице 3. Группы статистически значимо различались по следующим показателям: TS ($p=0,006$), QTc ($p=0,001$), QTdis ($p=0,001$),

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных параметров ЭКГ ВР у пациентов без ПИКС и у пациентов с ПИКС

Параметры ЭКГ ВР	ХСН без ПИКС (M±m)	ХСН + ПИКС (M±m)	p
ТО, %	0,83±0,74	-0,16±0,22	0,488
TS, мс/RR	8,03±1,25	4,55±0,71	0,154
QTc, мс	443,21±2,33	452,52±3,55	0,034*
QTdis, мс	18,25±1,00	21,11±1,74	0,146
QTp, мс	83,32±0,68	87,83±1,21	0,001*
JTc, мс	330,12±3,09	334,14±2,92	0,449
JTdis, мс	18,26±1,01	21,26±1,75	0,128
MTWA макс., мкВ	111,24±47,6	32,33±6,92	0,379
MTWA сред., мкВ	41,35±21,69	8,67±0,76	0,424
TotQRSF, мс	93,82±1,70	103,25±2,97	0,005*
RMS40, мкВ	27,24±1,46	21,22±2,14	0,032*
LAS40, мкВ	45,91±2,04	53,04±3,60	0,079
PTotal, мс	114,45±2,79	115,07±3,85	0,909
RMS20, мкВ	3,65±0,07	3,49±0,13	0,288

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия между группами.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ЭКГ ВР у пациентов без ФП и у пациентов с ФП

Показатели	ХСН без ФП (M±m)	ХСН+ФП (M±m)	p
TO, %	0,66±0,73	0,44±0,51	0,875
TS, мс/RR	8,69±1,14	2,15±1,52	0,006*
QTc, мс	438,42±2,71	452,65±2,69	0,001*
QTdis, мс	22,33±1,22	15,84±1,17	0,001*
QTp, мс	84,54±0,83	84,61±0,90	0,954
JTc, мс	328,92±4,27	333,39±2,29	0,348
JTdis, мс	22,35±1,22	15,92±1,18	0,001*
MTWA макс., мкВ	24,62±4,15	141,2±62,10	0,124
MTWA сред., мкВ	7,98±0,50	52,03±28,38	0,202
TotQRSF, мс	92,62±1,73	100,04±2,36	0,010*
RMS40, мкВ	26,24±1,87	25,20±1,62	0,673
LAS40, мкВ	43,48±1,98	51,64±2,85	0,022*
PTotal, мс	112,12±2,98	121,73±2,12	0,067
RMS20, мкВ	3,72±0,07	3,30±0,12	0,005*

Примечание. *p<0,05 — статистически значимые различия между группами.

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей ЭКГ ВР у пациентов без ПБНПГ и у пациентов с ПБНПГ

Показатели	ХСН без ПБНПГ (M±m)	ХСН+ПБНПГ (M±m)	p
TO, %	0,57±0,70	0,81±0,82	0,869
TS, мс/RR	7,8±1,21	4,97±0,72	0,269
QTc, мс	439,38±2,03	463,25±3,98	0,001*
QTdis, мс	18,24±0,98	21,36±1,86	0,122
QTp, мс	84,34±0,71	85,21±1,22	0,530
JTc, мс	333,41±2,97	325,36±3,45	0,132
JTdis, мс	18,28±0,98	21,44±1,86	0,118
MTWA макс., мкВ	101,77±51,04	72,73±17,62	0,728
MTWA сред., мкВ	42,31±23,37	12,70±6,12	0,435
TotQRSF, мс	89,72±1,27	115,44±3,45	0,001*
RMS40, мкВ	28,86±1,43	16,08±1,87	0,001*
LAS40, мкВ	41,08±1,47	67,44±4,63	0,001*
PTotal, мс	110,89±1,67	128,83±8,65	0,001*
RMS20, мкВ	3,68±0,07	3,38±0,14	0,062

Примечание. *p<0,05 — статистически значимые различия между группами.

JTdis (p=0,001), TotQRSF (p=0,010), LAS40 (p=0,022) и RMS20 (p=0,005). Наибольшие значения были отмечены по показателям TS, QTdis, JTdis и RMS20 в группе пациентов без ФП (8,69±1,14%; 22,33±1,22 мс; 22,35±1,22 мс и 3,72±0,07 мкВ соответственно). Наибольшие значения QTc, TotQRSF и LAS40 были зарегистрированы в группе пациентов с ФП (452,65±2,69 мс; 100,04±2,36 мс и 51,64±2,85 мкВ соответственно). Такие параметры как MTWA макс., MTWA сред., RMS40, PTotal, LAS40, не показали статистически значимых различий между группами.

Таблица 5

Взаимосвязь показателей УЗИ сердца (КДР, КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ) и поздних потенциалов желудочков (TotQRSF, RMS40, LAS40)

Показатели	B	R ²	p
КДР и TotQRSF	12,1 (7,95; 16,25)	0,165	0,001*
КДР и RMS40	-6,92 (-10,54; -3,31)	0,079	0,001*
КДР и LAS40	9,93 (4,56; 15,30)	0,074	0,001*
КСР и TotQRSF	13,73 (10,07; 17,39)	0,248	0,001*
КСР и RMS40	-7,06 (-10,39; -3,73)	0,095	0,001*
КСР и LAS40	11,98 (7,14; 16,83)	0,125	0,001*
ТМЖП и TotQRSF	31,80 (11,16; 52,44)	0,053	0,003*
ТМЖП и RMS40	0,94 (-16,64; 18,52)	0,001	0,916
ТМЖП и LAS40	14,07 (-11,87; 40,00)	0,007	0,286
ТЗСЛЖ и TotQRSF	33,13 (7,67; 58,59)	0,038	0,011*
ТЗСЛЖ и RMS40	21,20 (-0,08; 42,48)	0,023	0,051
ТЗСЛЖ и LAS40	2,46 (-29,39; 34,32)	0,001	0,879

Примечание. *p<0,05 — статистически значимые различия между группами.

Была проведена оценка основных характеристик ЭКГ ВР в группах ХСН в зависимости от наличия ПБНПГ (табл. 4). Параметры QTc (p=0,001), TotQRSF (p=0,001), LAS40 (p=0,001), и PTotal (p=0,001) показали статистически значимые различия между группами ХСН без ПБНПГ и ХСН+ПБНПГ, с наибольшими их значениями в группе пациентов с ПБНПГ (463,25±3,98 мс; 115,44±3,45 мс; 67,44±4,63 мкВ; 128,83±8,65 мс соответственно). Следующие параметры, включая TO, TS, QTdis, QTp, JTc, JTdis, MTWA макс., MTWA сред. и RMS20, не показали статистически значимых различий между группами.

Проведен линейный регрессионный анализ для выявления возможной связи показателей поздних потенциалов желудочков, представленных показателями (TotQRSF, RMS40, LAS40) с УЗИ сердца. Анализ показал статистически значимую взаимосвязь между различными параметрами ЭКГ и УЗИ сердца. В частности, параметры КДР и КСР показали взаимосвязь со следующими показателями: TotQRSF, RMS40, LAS40. Показатель ТМЖП и ТЗСЛЖ оказался взаимосвязан с TotQRSF. Однако, параметры ТМЖП и ТЗСЛЖ не показали статистически значимой взаимосвязи с LAS40, RMS40.

Наибольшие значения показателя QTc и TotQRSF регистрировались среди пациентов с ХСН IIB

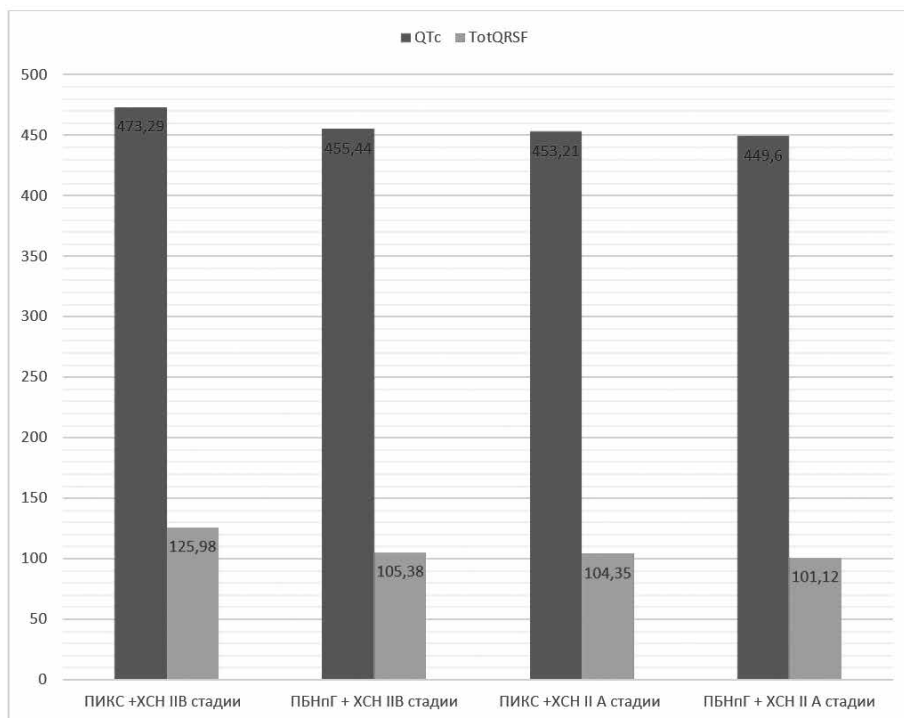


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей QTc и TotQRSF у пациентов с XCH + ПИКС, XCH + ПБНПГ

стадии + ПИКС, а также XCH II B стадии + ПБНПГ (рис. 1).

В таблицах 2–5 приведены результаты выполнения ЭКГ ВР.

Обсуждение

Метод ЭКГ ВР находит все большее распространение в клинической практике. Сам метод и его отдельные параметры, характеризующие временные и амплитудные характеристики комплекса QRS и P-волны, могут быть использованы для оценки электрической нестабильности миокарда и процессов электрофизиологического ремоделирования сердца, которое наблюдается у больных XCH и ассоциируется с плохим, отдаленным прогнозом [7]. Так, у умерших пациентов с хронической ревматической болезнью сердца наблюдаются более выраженные значения фрагментации QRS (TotQRSF), при этом увеличение данного показателя увеличивало риск смерти, так же наблюдалось ухудшение показателей поздних потенциалов желудочков (TotQRSF, RMS40 и LAS40) при 10-летнем наблюдении [9]. В нашем исследовании данный параметр был статистически больше в группе пациентов с ПИКС ($103,25 \pm 2,97$ мс), ФП ($100,04 \pm 2,36$ мс), ПБНПГ ($115,44 \pm 3,45$ мс). Увеличение интервала TotQRSF, укорочение интервала RMS40 у пациентов с XCH + ПИКС ($103,25 \pm 2,97$ мс и $21,22 \pm 2,14$ мкВ соответственно), пациентов с XCH + ПБНПГ ($115,44 \pm 3,45$ мс и $16,08 \pm 1,87$ мкВ соот-

ветственно) и увеличения показателя LAS40 в группах с ФП и с ПБНПГ ($51,64 \pm 2,85$ мкВ и $67,44 \pm 4,63$ мкВ соответственно) может свидетельствовать о наличии зон миокарда с неоднородной проводимостью, что представляет собой анатомо-физиологический субстрат для развития аритмий. При проведении линейного регрессионного анализа показатели TotQRSF, RMS40 и LAS40 были взаимосвязаны с такими показателями УЗИ сердца как КДР, КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ. Это может свидетельствовать, что данные показатели могут отражать структурные изменения сердечной мышцы. Эти результаты указывают на важность оценки фрагментации QRS для выделения более «тяжелой» когорты пациентов с XCH для более точного определения стратегии лечения и прогноза заболевания. Так добавление препаратов группы ингибиторов SGLT2 рецепторов через 6 месяцев достоверно приводит к улучшению показателей поздних потенциалов желудочков [10]. В свою очередь применение антиаритмических препаратов IC группы может приводить к ухудшению данных показателей [10].

Изменения длительности интервала QT ассоциируются с рядом сердечно-сосудистых заболеваний. При этом прогностическая значимость показателей и их пороговые значения оцениваются неоднозначно. В ряде исследований обнаружена достоверная связь увеличения длительности интервала QT и тяжести поражения миокарда [11].

В нашем исследовании увеличенный интервал QTc регистрировался у пациентов с ХСН + ПИКС, у пациентов с ХСН + ФП, у пациентов с ХСН + ПБНПГ (452,52±3,55 мс; 452,65±2,69 мс и 463,25±3,98 мс соответственно). Наибольшие его значения были выявлены у пациентов с ХСН IIB стадии + ПИКС и ПБНПГ + ХСН IIB стадии. Удлинение интервала QTdis у пациентов с ХСН + ПИКС, а также у пациентов с ХСН и ПБНПГ указывает на наличие электрической нестабильности миокарда, что неблагоприятно в плане развития жизнеугрожающих аритмий.

Таким образом, эти результаты подчеркивают не только связь электрокардиографических параметров в оценке функции сердца, но и их потенциальное применение в клинической практике для улучшения диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Метод ЭКГ ВР находит все большее распространение в клинической практике, позволяя оценить электрическую нестабильность миокарда и процессы электрофизиологического ремоделирования

сердца у пациентов с ХСН. В нашем исследовании продемонстрировано ухудшение таких показателей как TotQRSF, RMS40 и LAS40, отражающих электрическую неоднородность в миокарде у более тяжелых больных. Это свидетельствует о наличии фрагментированной электрической активности миокарда у пациентов старческого возраста с ХСН, что может являться субстратом для развития жизнеугрожающих осложнений. Изменения в данных показателях могут коррелировать с анатомическими и функциональными характеристиками сердца, определяемыми с помощью ультразвукового исследования. Эти параметры, наряду с изменениями длительности интервала QT, связаны со структурными изменениями миокарда и могут служить индикаторами электрической нестабильности миокарда. Все это делает этот метод полезным и перспективным для комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и принятия клинических решений в данной группе пациентов.

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

Литература/References

1. Malik A., Brito D., Vaqar S., et al. Congestive Heart Failure. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. 17 p.
2. Lind L., Ingelsson M., Sundstrom J., et al. Impact of risk factors for major cardiovascular diseases: a comparison of life-time observational and Mendelian randomisation findings. *Open Heart*. 2021;8(2):e001735. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001735
3. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
4. Smirnova E.A., Sedykh E.V., Gorbova A.V., Zheronkina V.V., Kurtikova O.V. Assessment of the Clinical Profile and Approaches to the Diagnosis and Treatment of Patients Hospitalized with Acute Decompensation of Heart Failure; I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(2):183-192. Russian (Смирнова Е.А., Седых Е.В., Горбова А.В., Жеронкина В.В., Куртикова О.В. Оценка клинического профиля, подходов к диагностике и лечению пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2022;30(2):183-192). DOI: 10.17816/PAVLOVJ81552
5. Mamedov M.N., Mitchenko E.I., Serpitis P., et al. Updated european guidelines for the prevention of cardiovascular diseases. Analytic review. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022;10(33):6-12. Russian (Мамедов М.Н., Митченко Е.И., Серпитис П. и др. Обновленные европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Аналитический обзор. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(33):6-12). DOI: 10.24412/2311-1623-2022-33-6-12
6. Smirnova E.A., Sedykh E.V. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):289-300. Russian (Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):289-300). DOI: 10.23888/HMJ202192289-300
7. Dumpis Ya.Yu., Weinstein A.B., Yashin S.M. Registration of late ventricular potentials using signal-averaged ECG: fundamentals of the method, existing practical recommendations, diagnostic value. *Clinical arrhythmology*. 2022;1:354. Russian (Думпис Я.Ю., Вайнштейн А.Б., Яшин С.М. Регистрация поздних потенциалов желудочков с помощью сигнал-усреднённой ЭКГ: основы метода, существующие практические рекомендации, диагностическая ценность. *Клиническая аритмология*. 2022;1:354).
8. Osloпов V.N., Kushcheva A.V., Khairullin A.R., et al. High-resolution electrocardiography in clinical practice. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2023;16(6):110-122. Russian (Ослопов В.Н., Кущева А.В., Хайруллин А.Р., и др. Электрокардиография высокого разрешения в клинической практике. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(6):110-122). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).110-122

Оригинальные статьи

- 38 Грачев Д.С., Петров В.С.
Электрокардиография высокого разрешения при хронической сердечной недостаточности...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-31-38
-
9. Petrov V.S. Ventricular late potentials in patients with rheumatic heart disease. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2021;9(29):4–10. Russian (Петров В.С. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(29):4–10).
10. Razin V.A., Tsareva A.A. Empagliflozin in the treatment of patients with chronic heart failure, its effect on ventricular arrhythmias. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2023;16(2):59–62. Russian (Разин В.А., Царева А.А. Эмпаглифлозин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, его влияние на желудочковые нарушения ритма. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023;16(2):59–62). DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.
11. Mominov A.A., Mominov A.T. Sudden Cardiac Death, Significance, Definition, Qt Intervals. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022;3(6):133–137. Russian (Моминов А.А., Моминов А.Т. Внезапная Сердечная Смерть, Значимость, Определение, Интервалы Qt. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022;3(6):133–137). DOI: 10.17605/cajmnns.v3i6.1180

Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов

Канорский С.Г.¹, Мамедов М.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Среди людей с высоким уровнем триглицеридов риск преждевременного сердечно-сосудистого заболевания остается высоким, несмотря на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. В обзорной статье представлены причины гипертриглицеридемии (ГТГ) и ее связь с атеросклерозом. Обсуждаются немедикаментозные и фармакологические средства коррекции ГТГ. Рассматриваются результаты основных рандомизированных исследований фибратов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, никотиновой кислоты с оценкой эффективности, безопасности и влияния лечения на сердечно-сосудистые исходы. Представлены первые данные клинических исследований новых препаратов для лечения ГТГ.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, статины, фибраты, омега-3 полиненасыщенные жирные кис-

лоты, ингибиторы аполипопротеина С-III, ингибиторы ангиопозитин-подобного белка 3.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.03.2024

Принята: 12.05.2024



Для цитирования: Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 11(42): 39-48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48

Correction of hypertriglyceridemia and ways to improve the prognosis of patients

Kanorskiy S.G.¹, Mamedov M.N.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

AUTHORS:

Sergey G. Kanorsky*, MD, PhD, Professor, Head of the Therapy department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1510-9204

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Noncommunicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Individuals with high triglyceride levels remain at high risk for premature cardiovascular disease despite reductions in low-density lipoprotein cholesterol levels. This review discusses the causes of hypertriglyceridemia (HTG) and its association with atherosclerosis. Non-pharmacologic and pharmacologic means of correcting HTG are presented. The results of the major randomized trials of fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and nicotinic acid are reviewed to assess the efficacy, safety, and impact of treatment on cardiovascular outcomes. The first data from clinical trials of new drugs for the treatment of HTG are reported.

Keywords: hypertriglyceridemia, statins, fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids, apolipoprotein C-III inhibitors, angiopoietin-like protein 3 inhibitors.

Conflict of interests: none declared.

Received: 10.03.2024

Accepted: 12.05.2024

For citation: Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Correction of hypertriglyceridemia and ways to improve the prognosis of patients. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42): 39–48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48

Список сокращений

АнгПБ-3 — ангиопоэтин-подобный белок 3
АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ГТГ — гипертриглицеридемия
ДГК — докозагексаеновая кислота
ИМ — инфаркт миокарда
ЛБТГ — липопротеины, богатые триглицеридами
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОП — острый панкреатит
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
СД — сахарный диабет
ТГ — триглицериды
ХС — холестерин
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
apoB — аполипопротеин В
apoC-III — аполипопротеин С-III
МАСЕ — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Введение

В настоящее время уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из-за доказанной прямой связи с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляет собой главную мишень для большинства доступных гиполипидемических методов лечения [1]. В последние годы уровень триглицеридов (ТГ) также стал важным объектом внимания исследователей и клиницистов, поскольку по мере его повышения увеличивается частота инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии и необходимости реваскуляризации

артерий [2]. Более того, среди людей с высоким уровнем ТГ риск преждевременного ССЗ остается высоким, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП [3].

Нормальным считается уровень ТГ в крови натощак <1,7 ммоль/л, легко/умеренно повышенным — 1,7–5,6 ммоль/л; тяжелую гипертриглицеридемию (ГТГ) констатируют при уровне показателя ≥5,7 ммоль/л [4]. При этом ГТГ ассоциируется с линейным увеличением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), а тяжелая ГТГ (особенно >10 ммоль/л) — с риском развития острого панкреатита (ОП) [5, 6]. ГТГ лег-

кой и умеренной степени встречается у $1/3$ – $1/4$ населения, примерно у половины больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, требует лечения с целью первичной и вторичной профилактики [7]. Как правило, у людей с ГТГ имеется сочетание генетических причин и модифицируемых факторов, чаще таких как ожирение, резистентность к инсулину, СД 2 типа.

Современные представления о роли коррекции ГТГ достаточно противоречивы. С одной стороны, в системе оценки сердечно-сосудистого риска SCORE-2/SCORE2-OP имеется показатель «ХС, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП)» (разница между общим ХС и ХС ЛПВП), который теперь учитывает влияние на клинические исходы не только общего ХС (как в SCORE) и ХС ЛПНП, но и других липидных фракций — липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, хиломикрон и их остатков, которые объединяются термином «липопротеины, богатые ТГ» (ЛБТГ), содержат атерогенный аполипопротеин В (апоВ) [8]. С другой стороны, даже в версии SCORE2-Diabetes для больных СД 2 типа нет упоминания ГТГ среди основных факторов сердечно-сосудистого риска [9]. Между тем, эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом в 2019 году отмечали, что уровень ТГ $>2,3$ ммоль/л является фактором риска развития ССЗ, и рекомендовали в таких случаях терапию, снижающую уровень ТГ [1]. В российском документе «Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023» проблеме ГТГ уделено достаточное внимание и содержатся подобные европейским принципы ведения таких пациентов [10].

В настоящем обзоре обсуждается влияние ГТГ на развитие атеросклероза и возможности ее коррекции, а также влияние доступных методов лечения на сердечно-сосудистые исходы.

Гипертриглицеридемия и атеросклероз

Влияние ГТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, на развитие атеросклероза и его осложнений реализуется путем нескольких механизмов. Во-первых, ГТГ отражает повышенные концентрации ЛБТГ в кровотоке, а ЛБТГ, как и другие липопротеины, содержащие апоВ, являются непосредственно атерогенными, легко проникают через эндотелий, благодаря малому размеру частиц (≥ 70 нм) [11]. Во-вторых, высокие концентрации ТГ в плазме крови способствуют нескольким характерным изменениям в профиле циркулирующих липопротеинов, которые связаны с усилением атерогенеза. ГТГ стимулирует

активность белка, переносящего эфиры ХС, который ремоделирует липопротеины путем обмена ТГ на эфиры ХС между ЛБТГ и липопротеинами, бедными ТГ. В результате образуются малые плотные частицы ЛПНП, которые являются более атерогенными, чем можно ожидать, исходя только из содержания в них ХС, поскольку на каждую единицу ХС приходится много молекул апоВ [11]. Мелкие частицы ЛПВП, обедненные ХС, быстрее выводятся почками, что еще больше снижает уровень ХС ЛПВП. В целом у лиц с ГТГ, несмотря на часто нормальный уровень ХС ЛПНП, уровни атерогенного ХС, не связанного с ЛВП, и апоВ, как правило, повышены, что отражает высокий риск развития атеросклероза [12]. Показано, что ЛБТГ ассоциируются с атеросклерозом посредством усиления воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. ЛБТГ захватываются макрофагами путем фагоцитоза, что приводит к образованию в интиме артерий пенных клеток, содержащих большое количество ХС и формирующих первичное поражение. В эту зону мигрируют из медиа гладкомышечные клетки, в итоге образуется нестабильная атеросклеротическая бляшка [13]. Кроме того, ГТГ, ингибируя фибринолиз, повышает вязкость крови и способствует тромбообразованию [14].

Повышенные уровни ЛБТГ связаны с высоким риском МАСЕ как при первичной, так и при вторичной профилактике, даже среди пациентов, получающих статины [15]. В крупном ретроспективном исследовании участники групп как первичной ($n=373$ 389), так и вторичной профилактики ($n=97$ 832) с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л на фоне терапии статинами, имели более низкий скорректированный риск смерти, но значительно более высокий риск МАСЕ [16]. У многих пациентов с СД, даже успешно контролируемых уровень ХС ЛПНП с помощью статинов, сохраняется повышенный риск МАСЕ, обусловленный ГТГ [17].

Причины гипертриглицеридемии

ГТГ легкой и умеренной степени тяжести обычно возникает из-за наследственности и факторов окружающей среды, поддающихся коррекции. Современные варианты питания, состоящие из богатых калориями, жирами, добавленным сахаром и ультраобработанных продуктов, напрямую способствуют ГТГ и косвенно влияют на развитие висцерального ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, резистентности к инсулину и СД 2 типа.

Моногенные нарушения, вызывающие ГТГ, встречаются примерно с частотой 0,01% в общей популяции и у 1–2% людей с наиболее тяжелой

ГТГ (уровни ТГ >10 ммоль/л) [18]. Генетическое тестирование, как правило, не рекомендуется для выявления или лечения ГТГ, учитывая, что гены, регулирующие уровни ТГ, часто являются рецессивными с неоднородностью пенетрантности [19]. Однако при подозрении на моногенные заболевания, такие как синдром семейной хиломикронемии, семейная липодистрофия и семейная дисбеталипопротеинемия, генетическое тестирование могут повлиять на прогноз, стратегии ведения и ожидания относительно ответа на изменения образа жизни и фармакотерапию.

При определении индивидуальной стратегии снижения уровня ТГ и сердечно-сосудистого риска необходимо оценивать и, при возможности, устранять потенциальные вторичные причины ГТГ, среди которых ряд заболеваний и лекарственных препаратов (табл. 1) [20].

Таблица 1

Основные причины вторичной гипертриглицеридемии

Вторичные нарушения	Лекарственные препараты
Ожирение	β-адреноблокаторы
Метаболический синдром	Тиазидные диуретики
Сахарный диабет	L-аспарагиназа
Гипотиреоз	Секвестранты желчных кислот
Хроническое заболевание печени	Атипичные нейролептики
Хроническое заболевание почек	Росиглитазон
Нефротический синдром	Сиролимус
Липодистрофия	Циклофосфамид
Аутоиммунные нарушения	Изотретиноин
Беременность (3 триместр)	Пероральные эстрогены
Увеличение веса после потери веса	Тамоксифен
Ревматоидный артрит	Глюкокортикоиды
Болезни накопления гликогена	Ретиноиды
Псориаз	Ралоксифен
Сепсис	Циклоспорин
Множественная миелома	Интерферон
Системная красная волчанка	Такролимус
Синдром Кушинга	Пропофол

Лечение гипертриглицеридемии**Немедикаментозное лечение**

Учитывая тесную связь ГТГ с образом жизни и метаболическим синдромом, многие из принципов лечения инсулинорезистентности, СД 2 типа, ожирения, ССЗ и неалкогольной жировой болезни печени могут быть с успехом применены в лечении пациентов с ГТГ. Изменения образа жизни, которые могут привести к значительному снижению уровня ТГ, включают потерю >5 % веса (возможное уменьшение ТГ

на ≥70%), изменения в рационе питания (снижение на ≥70%) и физическую активность (снижение на ≤30%) [21, 22].

Основные выполнимые задачи при изменении рациона питания включают: отказ от продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов; включение морепродуктов, особенно жирной рыбы; увеличение потребления продуктов, богатых клетчаткой (фруктов, овощей и цельного зерна); отказ от чрезмерного употребления алкоголя; замену насыщенных животных жиров (мяса) моно- и полиненасыщенными в виде высококачественного растительного масла. Потребление энергии следует скорректировать для достижения и поддержания здоровой массы тела [1, 10]. Лицам с тяжелой ГТГ и гиперхиломикронемией (ТГ >10 ммоль/л) следует снизить общее содержание жира в рационе и использовать нежирные морепродукты [23].

Учитывая недавние результаты исследования PURE, по-видимому, не следует исключать цельно-молочные продукты [24]. Интересно отметить, что вегетарианская и веганская диеты снижают уровни общего ХС, ХС ЛПНП и апоВ, уменьшая риск ССЗ, но не влияют на уровень ТГ в крови [25].

Распространенность ГТГ значительно выше среди регулярно принимающих алкоголь [26]. У лиц с уже существующей ГТГ избыточное употребление алкоголя существенно повышает риск ОП. Поэтому пациентам с тяжелой ГТГ рекомендуется полностью воздерживаться от приема алкоголя.

Аэробные и силовые тренировки способны значимо снижать уровень ТГ, но их эффект зависит от исходного уровня показателя, расхода калорий, регулярности, интенсивности и продолжительности физической активности [27].

Статины

Несмотря на то, что статины в основном известны своей ролью в снижении уровня ХС ЛПНП и уменьшении риска МАСЕ, они также обеспечивают дозозависимое снижение уровня ТГ у пациентов с ГТГ на 10–30%, а при тяжелой ГТГ даже на 40% [28]. Согласно действующим рекомендациям, у пациентов с легкой и умеренной ГТГ предлагается изменять образ жизни и рассматривать терапию статинами в зависимости от индивидуального сердечно-сосудистого риска [10, 29]. При ГТГ можно достичь значимого снижения риска МАСЕ с помощью терапии статинами. Поэтому американские эксперты рассматривают уровень ТГ ≥2 ммоль/л в качестве фактора, повышающего сердечно-сосудистый риск, способствующего назначению терапии статинами

у лиц с низким или пограничным 10-летним риском МАСЕ [4]. Однако среди пациентов, получающих статины, у которых уровень ХС ЛПНП контролируется, повышенный уровень ТГ может составлять значительную долю их остаточного риска повторного сердечно-сосудистого события. В объединенном анализе 10 клинических исследований ($n=5724$) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), получавших статины, остаточный ХС, содержащийся в ЛБТГ, при многофакторном анализе достоверно коррелировал с изменениями объема атеромы на фоне лечения ($p<0,001$) независимо от уровня ХС ЛПНП, апоВ, С-реактивного белка, ХС ЛПВП и клинических факторов риска. Более высокие уровни остаточного ХС также коррелировали с более высоким риском МАСЕ. Эти данные поддерживают дальнейшие исследования мероприятий по снижению уровня остаточного ХС у пациентов, получавших статины, с остаточным сердечно-сосудистым риском [30].

Наиболее изученными в отношении возможностей коррекции ГТГ с предполагавшимся влиянием на сердечно-сосудистые исходы являются фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Фибраты

Монотерапия фибратами снижает уровень ТГ на 20–50%, одновременно уменьшая уровень ХС ЛПНП на 5–20% с увеличением размеров частиц ЛПНП на 50% и повышая уровень ХС ЛПНП на 10–20% [10]. Известен ряд клинических исследований фибратов с целью определения их возможностей в снижении сердечно-сосудистого риска: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (VA HDL Intervention Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention). Систематический обзор и мета-регрессионный анализ, включавший 9 исследований фибратов ($n=41\ 520$), показал, что эти препараты способны обеспечивать уменьшение риска МАСЕ путем снижения уровня ЛБТГ без влияния на уровень ХС ЛПНП. Однако следует тщательно учитывать риск повышения уровня трансаминаз, миопатии и рабдомиолиза при добавлении фибратов, особенно гемфиброзила (но не фенофибрата), к терапии статинами [31].

Новый представитель класса фибратов — селективный модулятор альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, пемафибрат в дозе 0,2 мг 2 раза в день оценивался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контроли-

руемом исследовании PROMINENT у 10 497 больных с СД 2 типа, ГТГ легкой или умеренной степени (уровень ТГ 2,3–5,7 ммоль/л), уровнем ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и ХС ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л на фоне приема статинов. При медиане периода наблюдения 3,4 года при снижении уровней ТГ, остаточного ХС и аполипопротеина С-III (апоС-III) на 1/4, но апоВ всего на 4,8% сумма событий первичной конечной точки эффективности (нефатальный ИМ, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация или смерть от сердечно-сосудистых причин) отмечалась с равной частотой в группе пемафибрата и плацебо. Общая частота серьезных нежелательных явлений в группах существенно не различалась, но применение пемафибрата ассоциировалось с более высокой частотой нежелательных явлений со стороны почек, венозной тромбоэмболии и более низкой частотой неалкогольной жировой болезни печени [32].

В ретроспективных и вторичных анализах исследований фибратов отмечалось, что получающие их пациенты с ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП могут достигать улучшения сердечно-сосудистых исходов, несмотря на нейтральные результаты исследований в целом, что послужило гипотезой для крупного проспективного проекта [33]. Однако в исследовании PROMINENT именно у такой популяции пациентов подтвердилось предположение о том, что фибраты способны снижать риск МАСЕ при использовании в качестве монотерапии, но не при их добавлении к статинам. Терапия, снижающая уровень ТГ, вероятно, сможет уменьшать риск МАСЕ, если будет увеличивать клиренс ЛБТГ, а не просто превращать остатки липопротеинов в ЛПНП. Снижения уровня ТГ без уменьшения уровня апоВ недостаточно для улучшения сердечно-сосудистых исходов, поэтому фибраты не следует применять для снижения риска МАСЕ у лиц, получающих статины, хотя они все еще могут использоваться для снижения риска ОП, связанного с тяжелой ГТГ [34]. Исходя из этих представлений, комбинация статин плюс фибрат не рекомендована экспертами Американской диабетической ассоциации больным СД 2 типа для снижения риска неблагоприятных атеросклеротических сердечно-сосудистых исходов [35]. Недавний метаанализ подтвердил отсутствие улучшения сердечно-сосудистых исходов при добавлении фибратов к статинам у больных с СД 2 типа [36].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 ПНЖК, включая смеси эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК),

очищенную ЭПК (икозапент этил), снижают высокий уровень ТГ на 20–45%, не однонаправленно влияя на уровень ХС ЛПНП [10]. Широко известен ряд клинических исследований, изучавших роль омега-3 ПНЖК в снижении риска МАСЕ: GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Prevenzione), JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), VITAL (the Vitamin D and Omega-3 Trial), STRENGTH (A Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia) и OMEMI (Omega-3 Fatty Acids in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction). По данным мета-регрессионного анализа, включавшего 42 исследования омега-3 ПНЖК (n=149 359), введение каждого 1 г/сутки ЭПК ассоциировалось со снижением относительного риска ИМ на 9% [37].

В исследовании GISSI-P у пациентов с недавним ИМ (<3 мес) ЭПК/ДГК в дозе 1 г/сутки снижали риск МАСЕ, однако лишь небольшая подгруппа участников работы получала статины [38]. В дальнейшем при фоновом лечении статинами низкие дозы ЭПК/ДГК в исследованиях ASCEND, VITAL и OMEMI не обеспечивали значительного снижения частоты МАСЕ [39–41].

В исследованиях JELIS и REDUCE-IT изучались эффекты только ЭПК в умеренных и высоких дозах соответственно. В JELIS 18 645 пациентам с повышенным уровнем ХС ЛПНП, получавшим статины, после рандомизации открытым способом добавляли ЭПК в дозе 1,8 г/сутки или проводили обычное лечение. Средний исходный уровень ТГ в плазме исходно был нормальным (1,7 ммоль/л), а общее снижение этого показателя на фоне лечения составляло всего 9%. При среднем периоде наблюдения 4,6 года в группе ЭПК наблюдалось относительное уменьшение риска основных коронарных событий на 19% (p=0,011) [42], причем среди пациентов группы лечения ЭПК с исходными ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП риск серьезных кардиальных событий снижался на 53% (p=0,043) [43]. В JELIS участники с высокими (≥ 150 мкг/л) концентрациями ЭПК в плазме под действием лечения имели значительно более низкий риск развития МАСЕ, чем участники с низкими (<87 мкг/л) ее концентрациями [44].

Целью проекта REDUCE-IT стало подтверждение результатов JELIS с устранением его ограничения в двойном слепом рандомизированном

плацебо-контролируемом исследовании у 8179 пациентов с установленным ССЗ или СД и другими факторами риска, которые получали терапию статинами, с использованием более высокой дозы (по 2 г 2 раза в день) очищенной ЭПК — икозапент этила. Исходный уровень ТГ натощак составлял 1,52–5,63 ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП — 1,06–2,59 ммоль/л. При медиане наблюдения 4,9 года икозапент этил по сравнению с плацебо снижал риск событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия) на 25% (p<0,001). Одновременно снижались риск смерти от ССЗ на 20%, ИМ на 31% и инсульта на 28%. В группе икозапент этила чаще, чем в группе плацебо, наблюдались госпитализации по поводу фибрилляции или трепетания предсердий (3,1% против 2,1%, p=0,004) [45]. Не выявлено связи между снижением уровня ТГ при лечении икозапент этилом и уменьшением частоты неблагоприятных событий. Однако более высокие уровни ЭПК в плазме после лечения были тесно связаны со снижением риска МАСЕ. В этой связи можно предположить важную роль плейотропного действия икозапент этила с итогом в виде замедления прогрессирования атеросклеротических бляшек и изменения их структуры [46].

В исследовании STRENGTH у 13 078 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП добавление к статинам ЭПК/ДГК в дозе 4 г/день не снижало риск МАСЕ по сравнению с плацебо [47]. Возможные объяснения расхождения результатов исследований REDUCE-IT и STRENGTH включают: 1) различия применявшихся препаратов омега-3 ПНЖК (ЭПК и ЭПК/ДГК) сроков наблюдения (STRENGTH остановлено досрочно из-за бесперспективности) долей пациентов с установленным АССЗ различий использовавшегося плацебо (минеральное масло и кукурузное масло) [29]. Последний пункт вызывает беспокойство, так как использование в REDUCE-IT в качестве плацебо минерального масла сопровождалось неблагоприятным воздействием на липидные и воспалительные биомаркеры, уменьшало всасывание статинов [48]. Однако различие риска МАСЕ в группах на 25% слишком велико, чтобы его можно было объяснить только негативным влиянием выбранного плацебо.

Ингибиторы аполиipoproteина С-III

У людей с повышенным уровнем апоС-III, входящим в ЛБТГ, снижается поглощение печенью частиц,

богатых ТГ, в результате чего наблюдается ГТГ, ускоряется развитие атеросклероза и значительно увеличивается риск его осложнений. Поэтому апоС-III представляет собой одну из основных целей разрабатываемых методов лечения тяжелой ГТГ для снижения риска МАСЕ и ОП [49]. Первый ингибитор апоС-III воланесорсен эффективно снижал уровень ТГ у 77 % пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, у которых обычно неэффективны фибраты, омега-3 ПНЖК и статины, но в половине случаев вызывал тромбоцитопению [50]. Олезарсен, нацеленный на матричную рибонуклеиновую кислоту апоС-III в печени для ингибирования синтеза апоС-III, применялся подкожно в течение 6–12 месяцев в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 у 114 пациентов с уровнем ТГ в сыворотке натощак 2,26–5,65 ммоль/л, отличаясь хорошей переносимостью [51]. Олезарсен дозозависимо снижал уровень ТГ на 23–60 %, одновременно наблюдалось значительное уменьшение уровня апоС-III, ХС липопротеинов очень низкой плотности, ХС, не связанного с ЛПВП, и апоВ. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование апоС-III может обеспечить снижение уровня ТГ в популяции с установленным АССЗ или высоким риском его развития. Кроме того, благоприятное воздействие такой терапии на другие атерогенные липопротеины при добавлении к стандартному лечению может указывать на возможность уменьшения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Ингибиторы ангиопоэтин-подобного белка 3

Ангиопоэтин-подобный белок 3 (АнгПБ-3) ингибирует как липопротеинлипазу, так и эндотелиальную липазу у людей, что может приводить к повышению уровней ТГ и ХС ЛНП в плазме крови с увеличением риска АССЗ. В этой связи АнгПБ-3 может являться еще одной целью новой липидмодифицирующей терапии [52]. Вупанорсен, ингибирующий синтез АнгПБ-3 в печени, сопоставлялся в рандомизированном исследовании фазы 2 с плацебо в отношении эффективности и безопасности у 286 пациентов с уровнями ХС, не связанного с ЛПНП, $\geq 2,6$ ммоль/л и ТГ 1,7–5,7 ммоль/л при терапии статинами [53]. В группе вупанорсена наблюдалось снижение уровня ХС, не связанного с ЛПВП на 22,0–27,7 % и ТГ на 41,3–56,8 %, но апоВ — только на 6,0–15,1 %. Более высокие дозы вупанорсена приводили к значительному повышению уровней аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы и увеличению фракции жира в печени, что требует тщательной оценки безопасности этого нового препарата.

Поиск новых средств коррекции моногенной гипертриглицеридемии

Дефицит липопротеинлипазы — редкое моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся мутациями в гене этого фермента, накоплением хиломикрон в крови и ГТГ. Дефицит липопротеинлипазы корректировали заместительной генной терапией с использованием в качестве вектора аденовируса. Внутримышечное ведение человеческого трансгена мышам обеспечивало эффективный перенос генов в скелетные мышцы и печень с нормализацией уровня ТГ в плазме в течение 6 месяцев [54]. Между тем, разработчики данной терапии надеются на возможность использовать ее в будущем не для лечения ГТГ, а для снижения уровня ХС ЛПНП.

Другой вариант коррекции синдрома семейной хиломикронемии, вызванного дефицитом липопротеинлипазы, — ингибирование диацилглицеролацилтрансферазы 1, которая опосредует синтез ТГ. Прадигастат, препарат с таким механизмом действия, после приема 6 пациентами внутрь 1 раз в день снижал уровень ТГ на 41 % в дозе 20 мг и на 70 % в дозе 40 мг. Прадигастат вызывал лишь незначительные преходящие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и может рассматриваться в качестве перспективного средства лечения этой орфанной патологии [55].

Положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2023

Эксперты Европейского общества кардиологов упоминают известные, специфические для СД, изменения соотношения отдельных липидов в крови, нарушения структуры и функции липопротеинов. При этом больным СД в качестве препаратов первого выбора рекомендуются статины для достижения целевых уровней ЛПНП (или целевого уровня ХС, не связанного с ЛПВП), которые определяются на основе профиля сердечно-сосудистого риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). У пациентов с ГТГ может быть рассмотрено назначение икозапент этила в высокой дозе (по 2 г 2 раза в день) в сочетании со статинами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Потенциальное использование фибратов для снижения уровня ТГ весьма ограничено из-за риска миопатии при назначении одновременно со статинами и незначительной выгодой, согласно данным рандомизированных исследований [56].

Положения стандартов помощи при диабете Американской диабетической ассоциации 2024

Эксперты Американской диабетической ассоциации рекомендуют у людей с уровнем ТГ натощак $\geq 5,7$ ммоль/л оценить наличие вторичных причин ГТГ и рассмотреть возможность медикаментозного лечения для снижения риска ОП (уровень доказательности С). У взрослых с умеренной ГТГ (2,0–5,6 ммоль/л натощак или не натощак) рекомендуется учитывать и корректировать факторы образа жизни (ожирение и метаболический синдром), вторичные факторы (СД, хроническое заболевание печени или почек и/или нефротический синдром, гипотиреоз) и лекарства, повышающие уровень ТГ (уровень доказательности С). У лиц с АССЗ или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний с контролируемым статинами уровнем ХС ЛПНП, но повышенным уровнем ТГ (1,5–5,6 ммоль/л) добавление икозапент этила можно рассматривать для снижения сердечно-сосудистого риска (уровень доказательности А) [57].

Заключение

ГТГ часто выявляется у больных СД 2 типа и другими кардиометаболическими расстройствами, способствует повышению риска АССЗ и ОП, требует коррекции, что признается в действующих клинических рекомендациях. Ведение пациента с ГТГ предполагает исключение или возможное устранение вторичных ее причин, индивидуальное консуль-

тирование по образу жизни. При тяжелой ГТГ для уменьшения риска развития ОП должна проводиться фармакотерапия, снижающая уровень ТГ, наряду с изменением образа жизни. При высоком риске АССЗ показана терапия дислипидемии на основе статинов для снижения уровней ХС ЛПНП, ХС, не связанного с ЛПВП, и апоВ. Фибраты и омега-3 ПНЖК в низкой дозе (<1,5 г/сутки) не уменьшают риска МАСЕ у пациентов, принимающих статины, но могут быть полезны для снижения уровня ТГ у пациентов с тяжелой ГТГ для уменьшения риска ОП. Пациенты с ГТГ часто страдают СД 2 типа и должны получать оптимальную терапию с доказанной способностью снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Традиционные подходы к лечению ГТГ доступными препаратами не решают проблему остаточного риска МАСЕ у пациентов, получающих статины. Исследуемые в настоящее время новые лекарственные средства лечения ГТГ (ингибиторы апоС-III, АнгПБ-3, прадигастат, генная терапия) под контролем наиболее информативных биохимических маркеров (апоВ) потенциально могут обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. 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
2. Lawler P.R., Kotrri G., Koh M. et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J.* 2020;41(1):86-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehz767
3. Xue Tian X., Chen S., Wang P. et al. Association of Multitrajectories of Lipid Indices With Premature Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(9):e029173. DOI: 10.1161/JAHA.122.029173
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
5. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551
6. Mosztbacher D., Hanák L., Farkas N. et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology.* 2020;20(4):608-616. DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.018
7. Miao C.Y., Ye X.F., Zhang W. et al. Serum triglycerides concentration in relation to total and cardiovascular mortality in an elderly Chinese population. *J Geriatr Cardiol.* 2022;19(8):603-609. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.08.007
8. Vissere F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
9. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023;44(28):2544-2556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260

10. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):54-71. Russian (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):54-71). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ
11. Glavinovic T., Thanassoulis G., de Graaf J. et al. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2022;11(20):e025858. DOI: 10.1161/JAHA.122.025858
12. Ganda O.P. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2023;34(3):105-113. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000875
13. Zhang B.H., Yin F., Qiao Y.N., Guo S.D. Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. Front Mol Biosci. 2022;9:909151. DOI: 10.3389/fmolb.2022.909151
14. Liang H.J., Zhang Q.Y., Hu Y.T. et al. Hypertriglyceridemia: A Neglected Risk Factor for Ischemic Stroke? J Stroke. 2022;24(1):21-40. DOI: 10.5853/jos.2021.02831
15. Kristensen F.P.B., Christensen D.H., Mortensen M.B. et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):187. DOI: 10.1186/s12933-023-01921-5
16. Ambrosy A.P., Yang J., Sung S.H. et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(20):e020377. DOI: 10.1161/JAHA.120.020377
17. Fan W., Philip S., Granowitz C. et al. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. Diabetes Care. 2019;42(12):2307-2314. DOI: 10.2337/dc19-0501
18. Carrasquilla G.D., Christiansen M.R., Kilpeläinen T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(8):39. DOI: 10.1007/s11883-021-00939-y
19. Mszar R., Webb G.B., Kulkarni V.T. et al. Genetic Lipid Disorders Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Molecular Basis to Clinical Diagnosis and Epidemiologic Burden. Med Clin North Am. 2022;106(2):325-348. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.11.009
20. Chait A. Hypertriglyceridemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(3):539-555. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.02.010
21. Luna-Castillo K.P., Olivares-Ochoa X.C., Hernández-Ruiz R.G. et al. The Effect of Dietary Interventions on Hypertriglyceridemia: From Public Health to Molecular Nutrition Evidence. Nutrients. 2022;14(5):1104. DOI: 10.3390/nu14051104
22. Petridou A., Mougios V. Exercise to Lower Postprandial Lipemia: Why, When, What and How. Int J Sports Med. 2022;43(12):1013-1022. DOI: 10.1055/a-1810-5118
23. Bashir B., Ho J.H., Downie P. et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome-Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. Metabolites. 2023;13(5):621. DOI: 10.3390/metabo13050621
24. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S. et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. Eur Heart J. 2023;44(28):2560-2579. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad269
25. Koch C.A., Kjeldsen E.W., Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2023;44(28):2609-2622. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad211
26. Ye X.F., Miao C.Y., Zhang W. et al. Alcohol intake and dyslipidemia in male patients with hypertension and diabetes enrolled in a China multicenter registry. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25(2):183-190. DOI: 10.1111/jch.14638
27. Pearson R.C., Cogan B., Garcia S.A., Jenkins N.T. Effect of Prior Exercise on Postprandial Lipemia: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2022;32(6):501-518. DOI: 10.1123/ijsnem.2022-0043
28. Rosenson R.S., Shaik A., Song W. New Therapies for Lowering Triglyceride-Rich Lipoproteins: JACC Focus Seminar 3/4. J Am Coll Cardiol. 2021;78(18):1817-1830. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.051
29. Virani S.S., Morris P.B., Agarwala A. et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):960-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011
30. Elshazly M.B., Mani P., Nissen S. et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(10):1091-1100. DOI: 10.1177/2047487319887578
31. Marston N.A., Giugliano R.P., Im K. et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2019;140(16):1308-1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
32. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C. et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022;387(21):1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645
33. Hussain A., Ballantyne C.M., Saeed A., Virani S.S. Triglycerides and ASCVD Risk Reduction: Recent Insights and Future Directions. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(7):25. DOI: 10.1007/s11883-020-00846-8
34. Virani S.S. The Fibrates Story — A Tepid End to a PROMINENT Drug. N Engl J Med. 2022;387(21):1991-1992. DOI: 10.1056/NEJMe2213208

- 48 Канорский С.Г., Мамедов М.Н.
Коррекция гипертриглицеридемии и пути улучшения прогноза пациентов...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-39-48
-
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-S218. DOI: 10.2337/dc24-S010
36. Rodriguez-Gutierrez R., Garcia-Leal M., Raygoza-Cortez K. et al. Benefits and harms of fibrate therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023;81(2):231-245. DOI: 10.1007/s12020-023-03401-y
37. Bernasconi A.A., Lavie C.J., Milani R.V., Laukkanen J.A. Omega-3 Benefits Remain Strong Post-STRENGTH. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(5):1371-1372. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.004
38. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455.
39. 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(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
40. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. 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
41. Kalstad A.A., Myhre P.L., Laake K. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(6):528-539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
42. 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
43. Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008;200(1):135-140. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.003
44. Itakura H., Yokoyama M., Matsuzaki M. et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):99-107. DOI: 10.5551/jat.5876
45. Bhatt D.L., Steg P.G., 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
46. Manubolu V.S., Budoff M.J., Lakshmanan S. Multimodality Imaging Trials Evaluating the Impact of Omega-3 Fatty Acids on Coronary Artery Plaque Characteristics and Burden. *Heart Int*. 2022;16(1):2-11. DOI: 10.17925/HI.2022.16.1.02
47. Nicholls S.J., Lincoff A.M., 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
48. Ridker P.M., Rifai N., MacFadyen J. et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-18, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372-379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410
49. Giammanco A., Spina R., Cefalù A.B., Averna M. APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):67-76. DOI: 10.1007/s11883-023-01080-8
50. Witztum J.L., Gaudet D., Freedman S.D. et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944
51. Tardif J.C., Karwatowska-Prokopczuk E., Amour E.S. et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2022;43(14):1401-1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab820
52. Kim J.Y., Kim N.H. New Therapeutic Approaches to the Treatment of Dyslipidemia 1: ApoC-III and ANGPTL3. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12(1):23-36. DOI: 10.12997/jla.2023.12.1.23
53. Bergmark B.A., Marston N.A., Bramson C.R. et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022;145(18):1377-1386. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266
54. Mehta N., Gilbert R., Chahal P.S. et al. Preclinical Development and Characterization of Novel Adeno-Associated Viral Vectors for the Treatment of Lipoprotein Lipase Deficiency. *Hum Gene Ther*. 2023;34(17-18):927-946. DOI: 10.1089/hum.2023.075
55. Meyers C.D., Tremblay K., Amer A. et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8. DOI: 10.1186/s12944-015-0006-5
56. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-S218. DOI: 10.2337/dc24-S010

Неспецифические защитно-приспособительные реакции организма в развитии панических атак и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Водопьянов В.А.

ООО «Инвестиции «Запад», Кисловодск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Водопьянов Владимир Анатольевич*, канд. мед. наук, доцент, д-р философии, врач-невролог, ООО «Инвестиции «Запад», Кисловодск, Россия. ORCID: 0000-0002-0678-3259

Целью данного обзора является изучение нейробиологии стресса и страха, обобщение концептуальных взглядов панических атак (ПА) и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) для создания дальнейшей стратегии клинических исследований ПА и оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы. Был проведен поиск научных работ до 2024 года включительно, в шести электронных медицинских базах данных («Web of Science», «Scopus», «MEDLINE/PubMed», «EMBASE» «elibrary.ru», «cyberleninka.ru»). Критериями включения являлись: ключевые слова «тревожные расстройства, вегетативные расстройства, COVID-19, ПА, ССЗ, нейробиология стресса и страха, неспецифические защитно-приспособительные механизмы и реакции (НЗПМиР) организма, неспецифические методы лечения и профилактики», ССЗ, ишемическая болезнь сердца; типы научных работ «оригинальные клинические исследования»; период исследования за последние 5 лет. Исключались научные работы, в которых присутствовали психоорганиче-

ские заболевания, грубые соматические заболевания и/или их осложнения.

В качестве методологической базы был использован диалектический и системный подход для решения поставленных целей. При проверке заголовков, аннотаций и полных текстов применялся исследовательский метод анализа. Дедуктивным методом автор определил частные закономерности различных концепций. В случае нахождения разногласий синтезировал возможные пути решения.

Результаты. Проведенный анализ работ, посвященных разным концепциям этиологии ПА, нейробиологии страха и эволюции взглядов патогенетической связи ПА с ССЗ, позволил выявить их связь с НЗПМиР, при которых нелинейный «медиаторный» эффект будет влиять на развитие ПА и ССЗ.

В результате анализа и синтеза данных разных концепций ПА было выявлено отсутствие противоречий между концепциями и предложена концепция ПА с более широким спектром нелинейного «медиаторного» механизма ПА. Полученными результатами автор обосновы-

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7(911) 651-4477. E-mail: minnstry@yandex.ru

вает связь НЗПМиР с ПА и ССЗ с помощью нелинейного «медиаторного» механизма.

Заключение. Изучение НЗПМиР имеет важное значение для улучшения общефизического и психического здоровья и благополучия нации в долгосрочной перспективе, особенно в условиях агрессивных факторов окружающей среды. Так же это позволяет сделать акцент на необходимости исследования комплексных методов лечения, в том числе «неспецифических», результаты которых должны найти отражение в новых стандартах лечения данной нозологии.

Ключевые слова: неспецифические защитно-приспособительные, панические атаки, нейробиология стресса и страха, COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 22.03.2024

Принята: 16.05.2024



Для цитирования: Водопьянов В.А. Неспецифические защитно-приспособительные реакции организма в развитии панических атак и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42):49–57. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-49-57

Non-specific adaptive defense reactions of the body in the development of panic attacks and primary prevention of cardiovascular diseases

Vodopianov V.A.

Investments Zapad LLC, Kislovodsk, Russia.

AUTHOR:

Vladimir A. Vodopianov, MD, PhD, associate professor, neurologist, Investments Zapad LLC, Kislovodsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0678-3259

Aim of the study. The aim of this review is to explore the neurobiology of stress and fear, to summarize the conceptual views of panic attacks (PA) and their association with cardiovascular diseases (CVD), to provide a further strategy for clinical research on PA, and to optimize prevention and treatment interventions.

Methods. Scientific articles up to and including 2024 were searched in six electronic medical databases (“Web of Science”, “Scopus”, “MEDLINE\PubMed”, “EMBASE”, “elibrary.ru”, “cyberleninka.ru”). Inclusion criteria were: keywords “anxiety disorders, autonomic disorders, COVID-19, PA, CVD, neurobiology of stress and anxiety, non-specific adaptive defense mechanisms and reactions (NADMR) of the organism, non-specific methods of treatment and prevention”, cardiovascular diseases, coronary heart disease; types of scientific papers “original clinical studies”; period of research for the last 5 years. Scientific papers with psycho-organic diseases, severe somatic diseases and/or their complications were excluded. The dialectical and systematic approach was used as the methodological framework to address the objectives. The exploratory method of analysis was applied in the review of titles, abstracts and full texts. The deductive method was used to identify private patterns of different concepts. In case of discrepancies, possible solutions were synthesized.

Results. The analysis of studies devoted to different concepts of PA etiology, neurobiology of fear and evolution of views on the pathogenetic relationship between PA and CVD allowed to identify their relationship with NADMR, in which non-linear “mediator” effect would influence the development of PA and CVD. The analysis and synthesis of data from different PA concepts showed that there is no contradiction between the concepts and proposed a PA concept with a broader spectrum of nonlinear “mediator” mechanism of PA. With these results, the author substantiates the association of NADMR with PA and CVD through a nonlinear “mediator” mechanism.

Conclusion. The study of NADMR is important for the improvement of the general physical and mental health and well-being of the population in the long term, especially in conditions of aggressive environmental factors. It also makes it possible to emphasize the need to study complex methods of treatment, including “non-specific”, the results of which should be reflected in new standards of treatment of this nosology.

Keywords: non-specific protective and adaptive reactions, panic attacks, neurobiology of stress and fear, COVID-19, cardiovascular diseases, coronary heart disease.



Conflict of interests: none declared.

Received: 22.03.2024

Accepted: 16.05.2024

For citation: Vodopianov V.A. Non-specific adaptive defense reactions of the body in the development of panic attacks and primary prevention of cardiovascular diseases. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42):49-57. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-49-57

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца
НЗПМиР — неспецифические защитно-приспособительные механизмы и реакции

ПА — паническая атака
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Психические и физические стрессы являются частью эволюции человека, которые могут повышать умственную и физическую работоспособность. В зависимости от периода истории человечества характер и качество стрессовых факторов могут меняться [1].

По мере прогресса человечества современный мир пополняется новыми антропогенными стрессорными факторами, которые не только ухудшают здоровье людей, но и могут его разрушить. По этой причине некоторые исследователи указывают на невозможность гармоничного существования людей в техногенной среде [2].

В зависимости от множества экзогенных и эндогенных факторов у определенной части населения развиваются панические атаки (ПА), имеющие статистические данные о высокой распространенности среди всех групп населения во всем мире [3].

Поэтому дальнейшее изучение механизмов развития психовегетативных расстройств позволит улучшить профилактику и лечение ПА и снизить статистику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Любая нестандартная ситуация для человека — это стресс, биологическое понятие о котором выдвинул Ганс Селье. Он ввел определение стресса как «неспецифического ответа организма на любое требование к нему» [4]. В основу определения стресса легла работа «общего адаптационного синдрома», включающего три стадии: начальные симптомы, адаптацию к стрессу и проявление, если стресс не заканчивается. Некоторые авторы ранее называли неизученный компонент (механизм) стресса «неспецифическим». Исследования последних лет показали, что «неспецифический ответ» представляет собой нелинейную реакцию «медиаторов», где аномальная активность одного из «медиаторов» возмущает и искажает остальную сеть и имеет кумулятивный характер [5].

В настоящее время вполне правомерно такие механизмы и реакции называть неспецифическими защитно-приспособительными (НЗПМиР), которые Ганс Селье обозначил как «адаптивная оценка человека, значение которой генетически детерминировано». В более поздних работах о стрессе даются разные определения в зависимости от раздражителя или реакции на него. Это создает путаницу, когда стресс ошибочно принимают за стрессовые факторы (триггеры/стрессоры). Поэтому ряд исследователей на основе открытий последних лет выдвигают необходимость определения стресса как сочетания внешнего фактора стресса (стрессора) и внутренних факторов (восприятия стресса и возникновения стресса) [6].

Ганс Селье выделял два вида стресса: приемлемый («эустресс») и негативный («дистресс») независимо от стрессора, которыми пользуются до сих пор [7]. Позднее новые данные о воздействии стрессоров на организм позволили предложить новое определение стресса: «хороший, плохой и очень плохой стресс» [8].

Согласно исследованиям «аллостатической нагрузки», продолжительность стресса будет зависеть от сочетания внешних и внутренних факторов, определяющих положительное адаптационное и вредное воздействие стресса. Кратковременный (острый) стресс может длиться от минуты до двух часов [9, 10], а долговременный (хронический) стресс — от нескольких часов в день до недель или месяцев [11]. Хронический стресс будет определять окончательный спектр вредных воздействий [6], который будет зависеть от типа адаптационных реакций: адаптивных, компенсаторных и неадаптивных [12].

Хронический стресс также связан с функциональным напряжением, что может привести к истощению организма. Истощение вызывает срыв НЗПМиР и дезадаптацию. Повышение или сни-

жение НЗПМиР зависит от сочетания внутренних и внешних стрессовых факторов, что и определит границу дихотомии напряжений [12].

Можно предположить, что граница между позитивным и негативным стрессом будет смещаться в сторону адаптации или дезадаптации в зависимости от функционального состояния организма, как «стрессовый порог» [13].

Для повышения стрессоустойчивости, а в результате и функционального состояния организма рекомендуется широко использовать дозированные умственные и физические нагрузки с профилактической целью, повышающие сопротивляемость и выносливость всех систем организма [14].

«Стрессовый порог» индивидуален для каждого человека, при его превышении возникают нарушения регуляторных систем. Выраженность нарушений функционирования органов и систем организма и время их возникновения будут зависеть от характера стрессора и индивидуальных конституциональных особенностей человека, определяющих реакцию и восприятие стрессоров [15–17].

Также была предложена «теория стресса и совладания» [18]. Когнитивная интерпретация играет ключевую роль в этой теории и действует как посредник между стрессором и реакцией. Согласно этой теории, организм не в состоянии справиться с возникающими событиями из-за нарушения когнитивной интерпретации. «Теория стресса и совладания» отражена в более поздних работах по Гештальт-феноменологии [19].

Стрессовые факторы могут приводить к страху, а в экстремальных условиях к очень сильному страху вплоть до утраты контроля над поведением (совладанием) и даже суициду, если человеку не оказать первую помощь вовремя [20, 21].

Внезапная вспышка сильного страха или дискомфорта, усугубляемая интенсивным вегетативным возбуждением и достигающая пика в течение нескольких минут, определяется DSM как ПА. Сопровождается не менее чем четырьмя соматическими симптомами на фоне ощущения надвигающейся угрозы здоровью или жизни без видимых причин. Их отличительной чертой является ассоциация с физическим (не когнитивным) страхом и тревогой [19, 22].

В принятой классификации Российской Федерации по МКБ-10 ПА представляет собой разновидность тревожного расстройства в виде спонтанных приступов страха, не связанных четко с конкретными ситуациями или объектами, сопровождающимся резким подъемом уровня тревожности и многочисленными соматическими симптомами.

Распространенность ПА колеблется от 2% до 25% в зависимости от страны. В среднем, по данным ВОЗ, 100 тыс. человек составляют 7–9% населения мира. Эта разница в статистике может быть обусловлена культурными различиями (такими как обращение к специалисту или приверженность к традиционным народным немедикаментозным методам лечения). Кроме того, конституциональные особенности психики и агрессивные факторы внешней среды человека в разных регионах разные [23].

К агрессивным факторам внешней среды относятся такие явления, как пандемия COVID-19 и военные конфликты, эскалация которых во всем мире в последние годы будет способствовать увеличению числа отсроченных психических расстройств [15], включая ПА, купирование которых может стать более устойчивым к фармакотерапии [20].

Для возвращения к нормальному ритму жизни человеку, пережившему социальные, личностные или иные потрясения, может потребоваться длительное реабилитационное лечение, поскольку сознательные стрессоры могут переходить в бессознательные или иметь отсроченные эффекты [21]. Поэтому люди, пострадавшие от тяжелых стрессоров, особенно нуждаются в длительной реабилитации.

А именно, бессознательные стрессоры делают тревожные расстройства более болезненными из-за невозможности определить источник опасности. Тревога может быть пропущена во время исследования у этих пациентов, обращающихся за первичной помощью, что способствует развитию хронического тревожного расстройства [24].

Выявлены высокие факторы риска развития ПА, несмотря на отсутствие видимых причин и прямую связь уровня социальной стабильности/защищенности с вредными привычками/зависимостями (курение, алкоголь и другие психоактивные вещества). Лица, подверженные воздействию этих факторов риска, по данным изучения анамнеза ПА, демонстрируют более неустойчивые психоэмоциональные состояния при их отсутствии в организме [25].

Настойчивые попытки получить психоактивные вещества повышают психическую возбудимость. С одной стороны, это будет способствовать продолжению курения и привыкания, а с другой — спровоцирует ПА при отсутствии этих веществ в крови. Борьба с ПА у этой группы людей требует отдельного подхода к лечению.

По данным Американской психиатрической ассоциации в 2013 г., ПА являются отражением

резкого вегетативного всплеска выраженного дискомфорта и крайнего страха или ощущения надвигающейся обреченности, сопровождающегося сильным стремлением к побегу или борьбе, но не ограничиваются ими [26].

В результате ПА может быть фактором риска различных форм психопатологии. Например, большое депрессивное расстройство, генерализованные тревожные расстройства, расстройства личности, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ и тяжелые психические заболевания [27, 28].

Материалы и методы

Был проведен поиск научных работ до 2024 года включительно, в шести электронных медицинских базах данных («Web of Science», «Scopus», «MEDLINE/PubMed», «EMBASE» «elibrary.ru», «cyberleninka.ru»). Критериями включения являлись: ключевые слова «тревожные расстройства, вегетативные расстройства, COVID-19, ПА, ССЗ, НЗПМиР организма, неспецифические методы лечения и профилактики», сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС); типы научных работ «оригинальные клинические исследования»; период исследования за последние 5 лет. Исключались научные работы, в которых присутствовали психоорганические заболевания, грубые соматические заболевания и/или их осложнения.

В качестве методологической базы был использован диалектический и системный подход для решения поставленных целей. При проверке заголовков, аннотаций и полных текстов применялся исследовательский метод анализа. Дедуктивным методом были определены частные закономерности различных концепций. В случае нахождения разногласий синтезировал возможные пути решения.

Результаты

До 2000-х годов существовало множество различных теорий, среди которых ведущее место занимает нейроанатомическая. Однако и сейчас в нейробиологии ПА нет абсолютного консенсуса.

Изучение патогенетических механизмов ПА на нейроанатомической модели выявило так называемую «сеть страха», ядром которой является миндалевидное тело. Септо-гиппокампальная система при взаимодействии с миндалевидным телом участвует в формировании адаптации за счет эмоциональной памяти к стрессу [29] и нейропластичности синапсов (ремоделирования дендритов) за счет кортизола, рецепторы к которому имеются в зубчатой извилине гиппокампа. Эти результаты

фиксируются в головном мозге в виде геномных и эпигеномных сигнатур.

В новом определении «хорошего, терпимого и токсического» стресса, по сравнению со старым «хорошим, плохим и очень плохим», исследователи заменили термин «плохой» на «терпимый», поскольку конечный результат этого состояния не детерминирован и носит условно-патологический характер. Потому что «толерантный стресс» можно рассматривать как компенсаторный тип стрессовой реакции и пограничное состояние между «хорошим и токсическим стрессом», конечный результат которого будет определяться совокупностью нелинейного действия «медиаторов», как адаптивный («хороший стресс») и дезадаптивный («токсический стресс»).

Не все ученые разделяют такую точку зрения развития ПА. Альтернативная гипотеза этиологии ПА связана с панической системой, основанной на клинических выводах гештальт-феноменологии в сравнении с данными аффективной нейронауки. Исследователи предлагают рассматривать ПА как «острый приступ одиночества, адекватно не распознаваемый пациентом из-за вмешательства диссоциативного компонента, делающего невозможным интеграцию всех нейрофизиологических реакций, активируемых мозговой системой «Паника/Разлука», в когерентное эмоциональное ощущение/чувство [19].

Между тем российские ученые говорят об отсутствии общей нейробиологической концепции [30, 31]. Это может свидетельствовать о большем количестве концепций или более сложной модели ПА, что, в свою очередь, указывает на перспективы дальнейших клинических исследований [32, 33].

Кроме того, есть и другие исследования, указывающие на участие когнитивной интерпретации внешних раздражителей в развитии патологического страха. Обычно страх является наследственной эволюционной защитной эмоцией. При нарушении восприятия и когнитивной интерпретации этой эмоции может развиваться ПА [20].

Пока вопрос об этиологии ПА остается дискуссионным, уже сейчас можно с уверенностью сказать, что существует определенная связь между ПА и ССЗ [34].

Традиционно ученые рассматривали приступ паники как «функциональное» возбуждение и идентифицировали его только после тщательного исключения «органических» причин. Сегодня даже психиатры не одобряют термин «функциональные расстройства» применительно к психическим заболеваниям. Функциональные и органические нару-

шения могут возникать при соматической патологии и психических расстройствах. Кроме того, увеличивается количество литературы, подтверждающей наличие определенной связи между психическими и физиологическими процессами [35].

Долгое время исследователи отрицали такую связь между психическими и физиологическими процессами. Например, до 2000-х годов исследования группы ученых из Национального фонда сердца Австралии не обнаруживали прямой причинно-следственной связи между ишемической болезнью сердца (ИБС) и тревожно-депрессивными расстройствами или ПА. Повышенный риск ИБС исследователи объясняли такими факторами, как курение, дислипидемия, употребление алкоголя и артериальная гипертензия [36].

В начале 2000-х гг. систематический обзор проспективных когортных исследований выявил смешанную связь между ИБС и ПА, при которой достоверно не был установлен риск развития ИБС при ПА. Предварительные данные связывают ПА с ишемией миокарда двумя патофизиологическими механизмами: снижением вариабельности сердечного ритма и ишемией миокарда. Таким образом, для доказательства связи между ПА и ИБС исследователи предложили дальнейшие проспективные исследования [37].

В другом систематическом обзоре и метаанализе последних лет исследователи сделали вывод об отсутствии риска развития ИБС на фоне ПА. Этиологическую связь между ними они объясняли тем, что ПА предшествует ИБС, но фактически ИБС могла быть ошибочно диагностирована и интерпретирована как ПА. Однако из-за ряда «ограничений» на момент систематического обзора, в том числе небольшого количества оригинальных исследований, результаты не могут исключить связь ПА с ИБС и повышенный риск развития последней [38]. Они могут служить доработкой дизайна для дальнейших оригинальных исследований.

Действительно, в 2012 г. было проведено первое исследование перфузии миокарда при ПА без установленной ИБС, показавшее ассоциацию ПА с ишемией миокарда.

Еще одно оригинальное исследование, выполненное в лаборатории нейротрансмиттеров человека Института Бейкера в Мельбурне, позволило выявить, что психический стресс провоцирует сердечную катастрофу. В связи с тем, что ПА имеют «формы усиления симпатической нервной системы», они повышают риск ССЗ. Примечательно, что авторы в данной работе акцентируют внимание на отсутствии специфической профилактики кардио-

васкулярных триггеров, одним из которых является ПА [38]. Поэтому изучение НЗПМиР может стать перспективным направлением клинических исследований в области профилактики ПА.

Сочетание факторов риска ССЗ, таких как алкоголь, табак, психоактивные вещества и др., вместе с ПА будет аккумулировать патогенетический эффект. Такой кумулятивный эффект даже повышает риск развития острого коронарного синдрома, который также имитирует клиническую картину ПА и приводит к более тяжелому ее течению [39].

Следовательно, лечение ПА можно рассматривать как первичную профилактику ССЗ [38].

Общие протоколы лечения психических расстройств отдают предпочтение целостному биопсихосоциальному подходу, исключая острые ССЗ. Протоколы лечения Национального института здоровья и клинической медицины (NICE 2017) рекомендуют следующую модульную схему лечения в порядке убывания доказательств наибольшей эффективности: психотерапия, лекарственная терапия и немедикаментозная терапия [40].

Когнитивно-поведенческая терапия является методом выбора при ПА в психотерапии. Однако при длительном течении ПА психотерапию и фармакотерапию можно дополнить физиотерапией, иглоукалыванием, органическими препаратами для восстановления нейромедиаторного дефицита в связи с длительным истощением хронического течения патологического процесса, коррекцией психоэмоционального фона, эриксоновским гипнозом, а также применением нового метода метакогнитивной терапии [41–43].

В момент острого приступа страха, который может спровоцировать ПА, купировать приступ страха помогут оздоровительные приемы концентрации на дыхании и расслабления произвольно напряженных мышц [44].

Анксиолитики, нейролептики или бензодиазепины рекомендованы для медикаментозной терапии ПА в соответствии с рекомендациями NICE 2017 года. В зависимости от тяжести течения ПА препаратами первого ряда при лечении тревожных состояний могут быть анксиолитики или СИОЗС. Тетрациклические антидепрессанты иногда могут быть более эффективными. При генерализованных тревожных расстройствах применяют бензодиазепины [20].

Обсуждение

Возможно, между описанными теориями возникновения ПА нет никаких противоречий, и проблема не только в диссоциативном компоненте, нарушающем формирование «связного эмоционального чувства».

Не исключено, что связующим звеном в этих представлениях может быть септо-гиппокампальная извилина, в которой формируется ложная эмоция после активации острым стрессором или сенсбилизации хроническим стрессором сети мозга страха. Одним из триггеров которого будет разлука/одиночество. Тогда разлука/одиночество будет приступом страха и конструкты эмоциональной памяти в детстве могут не противоречить примеру болезни Паркинсона в пожилом возрасте, на котором основаны выводы гештальт-феноменологии.

Таким образом, описанный выше пример также может подтверждать мнение автора о том, что проблема заключается не только в когнитивной интерпретации одиночной эмоции одиночества/потери. Скорее всего, дело в когнитивной интерпретации различных/нескольких эмоций, запускающих нелинейный каскад «медиаторов», конечный результат которых и будет определять НЗПМиР.

Такие, казалось бы, противоречивые научные данные об этиологии ПА могут быть разными частями одного целого и указывать на гораздо более сложную и нелинейную нейробиологию стрессоустойчивости НЗПМиР, чем на нарушение в отдельной взятой сети страха мозга или на ошибочную когнитивную интерпретацию на внешние раздражители. Создание междисциплинарной комиссии помогло бы в дальнейшем изучении ПА.

В 2019 г. междисциплинарная комиссия уже рассматривала вопрос стрессоустойчивости, результаты которой после редактирования и согласования были опубликованы в августе 2020 г. Все предложенные варианты определений стрессоустойчивости различались. Однако комиссия единогласно утвердила, что стрессоустойчивость представляет собой многоуровневый процесс от нейробиологического до уровня социальной структуры. Это выводит изучение стрессоустойчивости на новый уровень и свидетельствует о нелинейной реакции «медиаторов» НПАМиР в формировании стрессоустойчивости [45].

Несмотря на дифференцированный подход к лечению тревожно-депрессивных расстройств, до сих пор возникают формы, резистентные к медикаментозной терапии, которые еще недостаточно изучены [46]. Возможно, что при длительном применении СИОЗС и сохранении психотравмирующего фактора эндогенный серотонин истощается. В результате неселективные тетрациклические антидепрессанты и бензодиазепины показывают лучшие результаты, чем СИОЗС при генерализованных тревожных расстройствах.

В будущем возможным решением проблемы несовершенства медикаментозной терапии в виде возникновения лекарственно-устойчивых форм

тревожно-депрессивных расстройств станет дальнейшее изучение роли нейропептидов. Они участвуют в нейромодуляции поведенческих нарушений: кортикотропин-рилизинг-фактор, галанин, окситоцин, вазопрессин, нейропептид Y и орексина [47]. Нейропептиды могут быть использованы в качестве маркеров в клинических испытаниях новых или комплексных методов лечения ПА.

Специфические и неспецифические методы реабилитации рекомендуются в качестве профилактики для универсальных (группа без риска), селективных (группа высокого риска) и показательных (группа минимального риска) групп [48].

Специфичность заключается в исключении или ограничении факторов, провоцирующих приступы. Специфическая профилактика кратковременна и эффективна при эпизодическом использовании. Неспецифические методы профилактики — это повышение и укрепление психических и физических функциональных возможностей организма, нормализация биоритмов, отказ от вредных привычек, правильное питание, аудиотерапия звуками природы, приятная музыка, медитативные записи, помогающая релаксация и другие методы восстановления [49, 50].

Заключение

Поскольку психические заболевания могут способствовать ухудшению вегетативной функции, что создает благоприятные условия для развития ССЗ, то ранняя диагностика и лечение ПА будет являться профилактикой ССЗ, а повышение стрессоустойчивости — профилактикой ПА. Поэтому дальнейшее изучение НЗПМиР будет способствовать лучшему пониманию механизма «нелинейного медиаторного» эффекта в развитии ПА и их причинно-следственной связи с ССЗ.

Таким образом, представленные результаты обобщения различных концепций ПА и их связи с ССЗ, результаты исследований нейробиологии стресса и страха в перспективе могут иметь значение для улучшения общего физического и психического здоровья и благополучия нации в долгосрочной перспективе. Особенно комплексными методами лечения в условиях агрессивных факторов внешней среды. Результаты изучения НЗПМиР позволят создавать дизайн последующих клинических исследований ПА, ССЗ и «неспецифических» методов лечения этих заболеваний с целью повышения функциональной активности организма и улучшения адаптационных возможностей.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dhabhar F.S. The power of positive stress — a complementary commentary. *Stress*, 2019. 22 (5): 526-529. DOI: 10.1080/10253890.2019.1634049
- Evstropov VM, Trushkova EA Bobrova YuV The impact of environmental factors on health: environmentally caused diseases. *The scientist's notes*. 2020. 12: 46-50. Russian (Евструпов В. М., Трушкова Е.А. Боброва Ю.В. Воздействие факторов окружающей среды на здоровье: экологически обусловленные заболевания. *Заметки ученого*. 2020. 12: 46-50).
- Politis S, Bellos S, Hadjulis M et al. Epidemiology of panic disorder and subthreshold panic symptoms in the Greek general population. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 2020. 31 (3): 201-215. DOI: 10.22365/jpsych.2020.313.201
- Selye H. *The stress of life*. McGraw-Hill: New York, 1956, 313 p.
- McEwen BS The good side of "stress". *Stress*, 2019. 22(5): 24-525. DOI: 10.1080/10253890.2019.1631794
- Gutsol LO, Guzovskaya EV, Serebrennikova SN, Seminsky IZh Stress (general adaptation syndrome): Lecture. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 70-80. Russian (Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (Общий адаптационный синдром). *БМЖ*. 2022. 1(1):70-80). DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80
- Selye H. *The nature of stress*. *Basal Facts*. 1985. 7: 3-11.
- Herman JP, Maroun M, Richter-Levin G Good stress, bad stress and very bad stress. *Stress*, 2015. 18(3) : 267-268, DOI: 10.3109/10253890.2015.1087091
- Passeron T, Zouboulis CC, Tan J et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. DOI: 10.1111/jdv.17432
- Torrisi SA, Rizzo S, Laudani S, et al. Acute stress alters recognition memory and AMPA/NMDA receptor subunits in a sex-dependent manner. *Neurobiology of Stress*. 2023. DOI: 10.1016/j.ynstr.2023.100545
- Shi MM, Fan KM, Qiao YN, et al. Hippocampal μ -opioid receptors on GABAergic neurons mediate stress-induced impairment of memory retrieval. *Mol Psychiatry*. 2020. 25: 997-992. DOI: 10.1038/s41380-019-0435-z
- Zarchenko PY, Varich LA, Kazin EM The impact of students' individual vegetative status on their psychophysiological adaptation to the learning environment: the effectiveness of RSA-BFB therapy. *Science for Education Today*, 2021. 11(5): 107-127. DOI: 10.15293/2658-6762.2105.06
- Agorastos A, Nicolaidis NC, Bozikas VP, George P Chrousos Panagiota Pervanidou. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Frontiers in Psychiatry*, 2020. 10:1003. DOI: 10.3389/fpsy.2019.01003
- Ushenin AI, Orudzhev AM, Arsenyev VA On the need to introduce additional physical activity into the educational process as a measure to counteract stress. *Scientific notes from Lesgaft University*. 2021. 12: 381-385. Russian (Ушенин А.И., Оруджев А.М., Арсеньев В.А. О необходимости внедрения дополнительных физических нагрузок в образовательный процесс как меры противодействия стрессовым состояниям. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2021. 12: 381-385).
- Kapustina AV, Kuzmina LP, Yushkova OI, Serikov VV Psychophysiological assessment of resistance to stress in neuro-emotional mental activity. *International Scientific Research Journal*, 2021. 107 (5-2): 83-89. Russian (Капустина А.В., Кузьмина Л.П., Юшкова О.И., Сериков В.В. Психофизиологическая оценка устойчивости к стрессу при нервно-эмоциональной умственной деятельности. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021. 107 (5-2).
- Goldstein DS The extended autonomic system, dyshomeostasis and COVID-19. *Clinical Autonomic Research*. 2020. 30(4): 299-315. DOI: 10.1007/s10286-020-00714-0
- Vodopianov VA, Strelchenko OS, Malyshev VV et al. Features of autonomic disorders in patients with COVID-19. *International neurogical journal*. 2021. 17(8): 73-77. DOI: 10.22141/2224-0713.17.8.2021.250820
- Biggs A, Brough P, Drummond S. Lazarus and Folkman's Psychological Stress and Coping Theory. In *The Handbook of Stress and Health* (eds C.L. Cooper and J.C. Quick), 2017. DOI: 10.1002/9781118993811.ch21
- Francesetti G, Alcaro A, Settanni M Panic disorder: attack of fear or acute attack of solitude? Convergences between affective neuroscience and phenomenological-Gestalt perspective. *Research in Psychotherapy: Psychopathology, Process, and Outcome*, 2020. 23 (1). DOI: 10.4081/ripppo.2020.421
- Masdrakis VG, Baldwin DS Anticonvulsant and antipsychotic medications in the pharmacotherapy of panic disorder: a structured review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2021. 11: 20451253211002320. DOI: 10.1177/20451253211002320
- Anjum S, Ullah R, Rana MS et al. COVID-19 Pandemic: A Serious Threat for Public Mental Health Globally. *Psychiatra Danubina*, 2020. 32(2): 245-250. DOI: 10.24869/psy.2020.245
- Cackovic C, Nazir S, Marwaha R. Panic Disorder. 2023 Aug 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- De Jonge P, Roest AM, Lim CC et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety*, 2016. 33(12): 1155-1177. DOI: 10.1002/da.22572
- McConaghy JR, Sharma M, Patel H. Acute Chest Pain in Adults: Outpatient Evaluation. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 15;102(12):721-727.
- Scarella TM., Boland R.J., Barsky A.J. Illness Anxiety Disorder: Psychopathology, Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment. *Psychosomatic medicine*, 2019. 81(5): 398-407. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000691
- First MB. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility*. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Sep;201(9):727-9. DOI: 10.1097/NMD.0b013e3182a2168a

27. Baillie AJ, Rapee RM Panic attacks as risk markers for mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2005. 40(3): 240-244. DOI: 10.1007/s00127-005-0892-3
28. Goodwin RD, Lieb R, Hoefler M et al. Panic attack as a risk factor for severe psychopathology. *Am J Psychiatry*. 2004 Dec; 161(12):2207-14. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2207
29. Shi MM, Fan KM, Qiao YN et al. Hippocampal μ -opioid receptors on GABAergic neurons mediate stress-induced impairment of memory retrieval. *Mol Psychiatry*. 2020 May;25(5):977-992. DOI: 10.1038/s41380-019-0435-z
30. Nardi A. E. The amygdala might be the main target for Donald Klein' s" Real" False Suffocation Alarm hypothesis for triggering panic attacks. *Biological Psychology*. 2022: 108306-108306. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2022.108306
31. Robinaugh D, Haslbeck J, Waldorp L et al. Advancing the network theory of mental disorders: A computational model of panic disorder, 2019. DOI: 10.31234/osf.io/km37w
32. Bobrov AE, Usatenko EV The concept of anxiety disorders: the main development trends. *Social and clinical psychiatry*, 2021. 31(4): 62-70. Russian (Бобров А. Е., Усатенко Е. В. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития. Социальная и клиническая психиатрия, 2021. 31(4): 62-70).
33. Kozlov VV, Vlasov NA Models of short-term psychotherapy of panic disorder. *Herald of YarGU. Humanities Series*, 2019. 2:82-88. Russian (Козлов В.В., Власов Н.А. Модели краткосрочной психотерапии панического расстройства. Вестник ЯрГУ. Серия Гуманитарные науки, 2019. 2: 82-88).
34. Marrocco J, Bruce S McEwen: the evolution of stress. *Stress*, 2020. 23(5): 497-498. DOI: 10.1080/10253890.2020.1803266
35. Tardov M.V. Panic attacks during sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology*, 2020. 120(12): 118-122. Russian (Тардов М.В. Панические атаки во сне. Журнал неврологии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(12): 118-122). DOI: 10.17116/jnevro2020120121118
36. Glozier N, Tofler GH, Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, Hare DL, Hickie IB, Tatoulis J, Thompson DR, Wilson A, Branagan MG. Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *Med J Aust*. 2013 Aug 5;199(3):179-80. DOI: 10.5694/mja13.10440. PMID: 23909539.
37. Shahimi N.H., Lim R., Mat S., et al. Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *BioMedical Engineering OnLine*. 2022, 21(1):19. DOI: 10.1186/s12938-022-00985-w
38. Esler M. Pivotal role of the sympathetic nerves of the human heart in mental stress responses and triggered cardiovascular catastrophes. *Autonomic Neuroscience*. 2022. 237: 102925. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102925
39. Figura A, Kuhlmann SL, Rose M et al. Mental health conditions in older multimorbid patients presenting to the emergency department for acute cardiac symptoms: cross-sectional findings from the EMASPOT study. *Academic Emergency Medicine*. 2021. 28(11): 1262-1276. DOI: 10.1111/acem.14349
40. Buszewicz M., Cape J., Serfaty M. et al. Pilot of a randomised controlled trial of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline versus cognitive behavioural therapy for anxiety symptoms in people with generalised anxiety disorder who have failed to respond to low-intensity psychological treatments as defined by the National Institute for Health and Care Excellence guidelines. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2017. 21 (45): 1. DOI: 10.3310/hta21450
41. Sharma V, Sagar R, Kaloija G, Mehta M. The Scope of Metacognitive Therapy in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Cureus*. 2022. 14(3). DOI: 10.7759/cureus.23424
42. Apolinário-Hagen J, Drüge M, Fritsche L. Cognitive Behavioral Therapy, Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Acceptance Commitment Therapy for Anxiety Disorders: Integrating Traditional with Digital Treatment Approaches. *Anxiety disorders*, 2020: 291-329. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_17
43. Soleimani M, Kashfi LS, Mirmohamadkhani M, Ghods AA The effect of aromatherapy with peppermint essential oil on anxiety of cardiac patients in emergency department: A placebo-controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2022. 46. 105: 203556. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101533
44. Romanovskaya IA, Tarabanovskaya EA Effects of exercises with yoga elements on enhancing stress resistance of academic staff (with the focus on women in middle adulthood). *Science for Education Today*. 2020. 10(1): 205-220. DOI: 10.15293/2658-6762.2001.12
45. Denckla CA, Cicchetti D, Kubzansky LD et al. Psychological resilience: An update on definitions, a critical appraisal, and research recommendations. *European Journal of Psychotraumatology*, 2020. 11(1): 1822064. DOI: 10.1080/20008198.2020.1822064
46. Melaragno AJ. Pharmacotherapy for Anxiety Disorders: From First-Line Options to Treatment Resistance. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021 Jun;19(2):145-160. DOI: 10.1176/appi.focus.20200048
47. Gołyszny M, Obuchowicz E Are neuropeptides relevant for the mechanism of action of SSRIs?. *Neuropeptides*, 2019. 75: 1-17. DOI: 10.1016/j.npep.2019.02.002
48. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM Depression and anxiety disorders: benefits of exercise, yoga, and meditation. *American family physician*. 2019. 99(10): 620-627.
49. Katharina D. Targeted prevention of anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2021. 46: 49-51. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.021
50. Molchanova EE, Polunina VV, Polyayev BA et al. On the issue of the mechanisms of action of reflexology in the acute period of ischemic stroke. *Journal of Restorative Medicine*. 2021. 20(6): 67-75. Russian (Молчанова Е. Е., Полунина В. В., Поляев Б. А. и др. К вопросу о механизмах действия рефлексотерапии в остром периоде ишемического инсульта. Вестник восстановительной медицины. 2021. 20(6): 67-75). DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-67-75

Важнейшие клинические исследования, представленные на сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2023 года

На 9 научных сессиях HOT LINE Конгресса Европейского общества кардиологов 2023 года впервые представлены результаты 29 рандомизированных клинических исследований. Исследования были посвящены различным направлениям кардиологии, включая лечение острой и хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца, некоронарогенных заболеваний миокарда, поиск оптимальных диагностических стратегий, антикоагулянтную терапию, лечение COVID-19.

Ключевые слова: клинические исследования, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступили: 19.03.2024

Приняты: 14.05.2024



The most important clinical trials presented at the HOT LINE sessions of the European Society of Cardiology Congress 2023

At the 9 scientific sessions of the HOT LINE Congress of the European Society of Cardiology 2023, the results of 29 randomized clinical trials were presented for the first time. The studies were devoted to various areas of cardiology, including the treatment of acute and chronic heart failure, cardiac arrhythmias, coronary heart disease, non-coronary myocardial diseases, the search for optimal diagnostic strategies, anticoagulant therapy, and treatment of COVID-19.

Keywords: clinical trials, cardiovascular diseases, treatment, diagnostics.

Conflict of interests: none declared.

Received: 19.03.2024

Accepted: 14.05.2024

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
СН с СФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФП — фибрилляция предсердий
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

STEP-HFpEF. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СН с СФВ) становится все более распространенной патологией, протекает с особенно выраженными симптомами и функциональными нарушениями у людей с ожирением. У 529 больных с СН с СФВ на фоне ожирения в течение 52 недель после рандомизации наблюдали результаты применения семаглутида в дозе 2,4 мг подкожно 1 раз в неделю по сравнению с плацебо. В группе семаглутида наблюдались значимое улучшение качества жизни по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (на 7,8 баллов; $p < 0,001$), снижение массы тела (на 10,7%; $p < 0,001$), увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (на 20,3 м; $p < 0,001$), снижение уровня С-реактивного белка в сравнении с использованием плацебо. Серьезные нежелательные явления регистрировались у 13,3% участников в группе семаглутида и у 26,7% — в группе плацебо [1].

NOAH-AFNET 6. Не ясно являются ли эпизоды частого предсердного ритма, обнаруживаемые имплантированным устройством, в отсутствие фибрилляции предсердий (ФП) основанием для начала приема антикоагулянтов. Пожилым пациентам с эпизодами (не менее 6 минут, в среднем 2,8 часа) частого (≥ 170 ударов в минуту) ритма предсердий, выявленными с помощью имплантируемых устройств, и минимум одним фактором риска инсульта назначали стандартное лечение эдоксабаном ($n=1270$) или плацебо ($n=1266$). Исследование прекращено досрочно при среднем периоде наблюдения 21 месяц из-за соображений безопасности. Частота инсульта в обеих группах составляла примерно 1% за пациенто-год. При приеме эдоксабана, по сравнению с плацебо, не наблюдалось значительного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти, инсульта или системной эмболии ($p=0,15$), но регистрировалось существенное увеличение частоты смерти от любой причины или большого кровотечения ($p=0,03$). В обследованной когорте ФП, диагностированная по результатам электрокардиографии, развивалась за период наблюдения у 18,2% пациентов [2].

COB-AF. Периоперационный риск развития ФП предположительно связан с воспалением, что может указывать на потенциальную пользу применения препаратов с противовоспалительным действием. Пациентам, подвергавшимся тяжелым некардиальным торакальным хирургическим операциям (резекция доли легкого и другие), за 4 часа до вмешательства и 2 раза в день в течение 10 суток назначали колхицин в дозе 0,5 мг ($n=1608$) или плацебо ($n=1601$). В течение 14 дней наблюдения

клинически значимая периоперационная ФП регистрировалась у 6,4% и 7,5% ($p=0,22$), повреждение миокарда — у 18,3% и 20,3% ($p=0,16$) больных, получавших колхицин или плацебо соответственно. Сепсис или инфекция отмечались у 6,4% пациентов в группе колхицина и у 5,2% ($p=0,14$) — в группе плацебо. Прием колхицина значительно чаще ассоциировался с развитием неинфекционной диареи (8,3% случаев против 2,4% при использовании плацебо; $p < 0,001$) [3].

QUEST. Комбинированный растительный препарат традиционной китайской медицины qiliqiangxin по 4 капсулы 3 раза в день или плацебо применялись в дополнение к стандартной терапии у 3110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\leq 40\%$). В течение медианы наблюдения 18,3 месяца первичная конечная точка (повторная госпитализация по поводу утяжеления СН или сердечно-сосудистая смерть) наблюдалась у 25,02% пациентов в группе qiliqiangxin против 30,03% в группе плацебо ($p < 0,001$), причем отмечалось значимое снижение риска каждого из двух компонентов конечной точки в группе более активного лечения. Не наблюдалось существенных различий между сопоставлявшимися группами в частоте смерти от всех причин (14,21% против 16,85% соответственно) и развития побочных эффектов, включая желудочно-кишечные симптомы, ухудшение функции почек и повышение уровня ферментов печени [4].

BUDAPEST-CRT Upgrade. Имплантация *de novo* устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора снижает риск заболеваемости и смертности у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, СН и сниженной ФВ. Однако не ясна польза перевода пациентов с СН и сниженной ФВ с правожелудочковой стимуляции на сердечную ресинхронизирующую терапию с возможностью дефибрилляции. В исследовании участвовали 360 пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором и прерывистой или постоянной стимуляцией правого желудочка с длительностью стимулированного комплекса QRS не менее 150 м/с. Установка дополнительного электрода для стимуляции левого желудочка, имплантированного в боковую ветвь коронарного синуса ($n=215$), приводила к снижению риска первичной конечной точки — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, смерть от всех причин или отсутствие обратного ремоделирования миокарда (32,4% против 78,9%; $p < 0,001$), а также госпитализации по поводу СН или смерти от всех

причин (10% против 32%; $p < 0,001$) по сравнению с группой продолжения правожелудочковой стимуляции с возможностью дефибрилляции ($n=145$) за 12 месяцев наблюдения. Частота осложнений, связанных с процедурой или устройством, была сходной в обеих группах [5].

HEART-FID. Ранее было показано, что терапия карбоксимальтозатом железа уменьшает симптомы и улучшает качество жизни у пациентов с СН со сниженной ФВ и дефицитом железа, но влияние такого лечения на исходы требовало дополнительных исследований. В комплекс лечения хронической СН со сниженной ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ пациентам с дефицитом железа добавляли внутривенное введение карбоксимальтозата железа ($n=1532$) каждые 6 месяцев (по мере необходимости на основании показателей железа и уровня гемоглобина в крови) или плацебо ($n=1533$). Через 12 месяцев не отмечалось значимых различий частоты смерти от любой причины (8,6% против 10,3% случаев) и госпитализации по поводу СН (13,3% против 14,8%) соответственно в группах карбоксимальтозата железа и плацебо, хотя через 6 месяцев дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась в группе препарата железа на 8 м, а в группе плацебо — на 4 м ($p=0,02$). Частота серьезных нежелательных явлений в период лечения в сопоставлявшихся группах существенно не различалась (27,0% против 26,2% случаев соответственно) [6].

FIRE. Преимущество полной коронарной реваскуляризации у пациентов старческого возраста с инфарктом миокарда (ИМ) и многососудистыми стенозами оставалось неясным. Пациентам с инфарктом миокарда и многососудистыми коронарными стенозами (средний возраст 80 лет) проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием всех артерий с гемодинамически значимыми сужениями ($n=720$) или только артерии, обусловившей развитие инфаркта ($n=725$). В группе полной реваскуляризации реже регистрировались события комбинированной первичной конечной точки — смерть, инфаркт миокарда, инсульт или любая реваскуляризация через 1 год (15,7% против 21,0% в группе стентирования только «виновной» артерии; $p=0,01$), а безопасность вмешательства (сочетание инсульта, кровотечения или острого повреждения почек, связанного с введением рентгеноконтрастного средства) оказалась сопоставимой ($p=0,37$) [7].

ECLS-SHOCK. Экстракорпоральная мембранная оксигенация все чаще используется при лечении кардиогенного шока у пациентов с ИМ в отсут-

ствии доказательств ее влияния на смертность. Пациентам с ИМ, осложненным кардиогенным шоком, по поводу которого планировалась ранняя реваскуляризация, проводили веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию плюс обычное лечение ($n=209$) или только обычное медикаментозное лечение (контрольная группа; $n=208$). Первичная конечная точка эффективности — смерть от любой причины через 30 дней регистрировалась у 47,8% против 49,0% больных ($p=0,81$) в группе полной экстракорпоральной поддержки и в контрольной группе соответственно. В первой группе в 2,44 раза чаще развивались умеренное или большое кровотечение, в 2,86 раза чаще — периферические сосудистые осложнения, требовавшие вмешательства [8].

STOPDAPT-3. У пациентов с острыми коронарными синдромами (75%) или высоким риском кровотечения перед ЧКВ применяли прасугрел 20 мг однократно, а после рандомизации далее монотерапию прасугрелом в дозе 3,75 мг/сутки ($n=2984$) или комбинацию прасугрела (3,75 мг/сутки) с аспирином (81–100 мг/сутки; $n=2982$) в течение 1 месяца. В группах антитромбоцитарной монотерапии и двойной терапии в течение 30 дней существенно не различались риск кровотечения 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium (4,47% против 4,71%; $p=0,66$ для превосходства), а также суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ, определенного тромбоза стента или инсульта (4,12% против 3,69%; $p=0,01$ для не меньшей эффективности). При антитромбоцитарной монотерапии прасугрелом риск подострого определенного или вероятного тромбоза стента повышался в 3,4 раза, а незапланированной коронарной реваскуляризации — на 83%. Стратегия без аспирина с использованием низких доз прасугрела по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией не показала превосходства в отношении больших кровотечений в течение 1 месяца после ЧКВ, но не уступала в отношении риска сердечно-сосудистых событий. Более того, стратегия без аспирина ассоциировалась с избыточным количеством коронарных событий [9].

ILUMIEN IV. Имелись лишь ограниченные данные о клинических исходах после проведения ЧКВ под контролем оптической когерентной томографии в сравнении со стандартной коронарной ангиографией. В группе проведения ЧКВ у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий под контролем оптической когерентной томографии ($n=1233$) по сравнению с группой обычной ангиографии ($n=1254$) отмечалось значимое раз-

личие минимальной площади стента ($5,72 \pm 2,04$ мм² против $5,36 \pm 1,87$ мм² соответственно; $p < 0,001$) при сходной суммарной частоте неблагоприятных исходов — смерть от кардиальных причин, ИМ или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии через 2 года (7,4% и 8,2% случаев; $p = 0,45$), а тромбоз стента в течение 2 лет возникал у 0,5% против 1,4% случаев ($p = 0,02$) в группах оптической когерентной томографии и ангиографии соответственно [10].

OCTOBER. Пациентам с клиническими показаниями к ЧКВ и сложным бифуркационным поражениям проводили реваскуляризацию миокарда под контролем оптической когерентной томографии ($n = 600$) или обычной коронарной ангиографии ($n = 601$). При среднем периоде наблюдения 2 года сумма событий первичной конечной точки — смерть от кардиальной причины, ИМ или реваскуляризация целевой артерии вследствие ишемии отмечалась значительно реже (у 10,1% пациентов) в группе вмешательства под контролем оптической когерентной томографии, чем в группе обычной коронарной ангиографии (14,1%; $p = 0,035$). Осложнения процедуры встречались с аналогичной частотой в двух сопоставлявшихся группах (6,8% и 5,7% случаев соответственно) [11].

OCTIVUS. У пациентов со значительными поражениями коронарных артерий проводили ЧКВ под контролем оптической когерентной томографии ($n = 1005$) или внутрисосудистого ультразвукового исследования ($n = 1003$). Через 1 год наблюдения частота событий первичной конечной точки — смерть от кардиальных причин, ИМ или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии составляла 2,5% случаев в группе оптической когерентной томографии и 3,1% — в группе внутрисосудистого ультразвукового исследования ($p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Риск контраст-индуцированной нефропатии оказался сходным в сопоставлявшихся группах ($p = 0,85$), а основных осложнений вмешательства было меньше в группе оптической когерентной томографии, чем в группе внутрисосудистого ультразвукового исследования ($p = 0,047$), хотя осложнений, связанных с процедурой визуализации, не наблюдалось [12].

ATTRIBUTE-CM. Всего 421 пожилому пациенту с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией назначали акорамидис по 800 мг 2 раза в день ($n = 421$) или плацебо 2 раза в день ($n = 211$) в течение 30 месяцев, причем после 12 месяцев по усмотрению врача допускалось дополнительное применение тафамидиса открытым способом.

Реально 14,5% пациентов, получавших акорамидис, и 21,8% пациентов, принимавших плацебо, получали ранее доказавший свою эффективность в такой ситуации тафамидис. В группе акорамидиса отмечалось статистически значимое превосходство в риске первичной комбинированной конечной точки с коэффициентом побед 1,772 ($p < 0,0001$) в иерархическом анализе, расставлявшем приоритеты в следующем порядке: смертность от всех причин, затем частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позднее изменение уровня, по сравнению с исходным, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, позже изменение от исходного показателя дистанции 6-минутной ходьбы. Кроме того, акорамидис ассоциировался со снижением относительного риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 50% ($p < 0,0001$) [13].

ARREST. Пациенты с восстановлением спонтанного кровообращения после внебольничной остановки сердца без подъема сегмента ST доставлялись сотрудниками службы скорой помощи Лондона в один из 7 центров остановки сердца ($n = 431$) или в географически ближайшее из 32 больниц Лондона отделение неотложной помощи ($n = 431$). Первичная конечная точка — общая смертность за 30 дней, составляла 63% в группе центров остановки сердца и 63% в группе стандартной помощи (нескорректированный коэффициент риска выживаемости 1,00; $p = 0,96$). Лишь у 2% пациентов из группы доставки в центры остановки сердца и у 1% — из группы стандартного лечения отмечались серьезные нежелательные явления, ни одно из которых не было расценено как связанное с медицинским вмешательством. Следовательно, у пациентов без подъема сегмента ST после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца доставка в специализированный центр остановки сердца не приводит к снижению смертности [14].

ADVENT. Сравнительная эффективность и безопасность катетерной изоляции легочных вен импульсным полем и традиционной термоабляции у пациентов с пароксизмальной ФП ранее не изучалась. Пациентов с пароксизмальной ФП, резистентной к антиаритмическим препаратам, подвергали катетерной абляции импульсным полем ($n = 305$) или традиционной радиочастотной или криобаллонной (термической) катетерной абляции ($n = 302$) для изоляции устьев легочных вен. Через 1 год наблюдения первичная конечная точка эффективности — свобода от неэффективности первич-

ной процедуры, документированной предсердной тахикардии после 3-месячного слепого периода, применения антиаритмических препаратов, кардиоверсии или повторной аблации регистрировалась в 73,3% против 71,3% случаев в группах аблации импульсным полем и термической аблации соответственно ($p > 0,999$ для не меньшей эффективности). Первичная конечная точка безопасности (острые и хронические серьезные нежелательные явления, связанные с устройством и процедурой) отмечалась с равной частотой в сопоставлявшихся группах ($p > 0,999$ для не меньшей безопасности) [15].

MULTISTARS AMI. У больных ИМ с подъемом сегмента ST и многососудистыми коронарными стенозами оптимальный срок выполнения полной реваскуляризации оставался неизвестным. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМ с подъемами сегмента ST и многососудистой ишемической болезнью сердца (ИБС) проводили немедленное многососудистое ЧКВ (неотложная группа; $n=418$) или сначала вмешательство на «виновной» артерии с последующим поэтапным многососудистым вмешательством на «невинных» артериях в пределах 19–45 дней после индексной процедуры (этапная группа; $n=422$). В течение 1 года наблюдения сумма событий первичной конечной точки — смерть от любой причины, нефатальный ИМ, инсульт, незапланированная реваскуляризация, вызванная ишемией, или госпитализация по поводу СН составляла 8,5% в группе немедленного лечения по сравнению с 16,3% в группе поэтапного лечения ($p < 0,001$ для не меньшей эффективности и $p < 0,001$ для превосходства). Риск смерти по любой причине, инсульта и госпитализации по поводу СН оказались сходными в сопоставлявшихся группах. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 104 пациентов в неотложной группе и 145 в этапной группе [16].

CASTLE HTx. Прогностическая роль катетерной аблации у пациентов с симптомной ФП и терминальной стадией СН оставалась неизвестной. В одноцентровом исследовании пациентам с симптомной ФП и СН II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с ФВ $\leq 35\%$ проводили катетерную аблацию для восстановления синусового ритма и медикаментозную терапию ($n=97$) или только медикаментозную терапию ($n=97$). При медиане наблюдения 18 месяцев первичная конечная точка — смерть от любой причины, имплантация искусственного левого желудочка или срочная трансплантация сердца наблюдалась у 8% и 30% ($p < 0,001$), а смерть по

любой причине наступала у 6% и 20% пациентов в группах аблации и медикаментозной терапии соответственно. Осложнения, связанные с процедурой, наблюдались у 3 пациентов в группе аблации, а также у 1 пациента в группе медикаментозной терапии [17].

FRAIL-AF. У хрупких пациентов с ФП, получающих антагонисты витамина К, остается неясной целесообразность перевода на лечение прямыми пероральными антикоагулянтами. Пациентов с неклапанной ФП и хрупкостью в возрасте ≥ 75 лет (средний возраст 83 года) со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² переводили на прием прямых пероральных антикоагулянтов ($n=662$) или продолжали лечение антагонистами витамина К ($n=661$). Через 12 месяцев наблюдения большие и клинически значимые кровотечения (первичная конечная точка) развивались в 15,3% против 9,4% случаев ($p=0,00112$), а частота тромбоэмболических осложнений — в 2,4% против 2,0% случаев в группе прямых пероральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К соответственно. У хрупких пожилых пациентов с ФП не следует рассматривать переход от адекватной терапии антагонистами витамина К к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами в отсутствие очевидных показаний [18].

OPT-BIRISK. Пациенты после ЧКВ по поводу острых коронарных синдромов (ОКС) с высоким риском кровотечения и высоким ишемическим риском получали в течение 9–12 месяцев двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел плюс аспирин), далее 9 месяцев клопидогрел плюс аспирин ($n=3850$) или клопидогрел плюс плацебо ($n=3850$), затем 3 месяца — только аспирин. Риск кровотечения 2, 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium за 9 месяцев различной терапии оказался ниже в группе без приема аспирина (2,5% против 3,3%; $p=0,03$). Совокупный риск смерти от всех причин, ИМ, инсульта или клинически обусловленной реваскуляризации также был ниже в группе отказа от аспирина (2,6% против 3,5%; $p=0,02$), а смертность от всех причин составляла 0,3% против 0,5% случаев ($p > 0,05$) соответственно [19].

ARAMIS. У госпитализированных пациентов с симптомами острого миокардита и повышенным уровнем сердечного тропонина на фоне стандартной терапии сопоставлялось подкожное введение антагониста рецепторов интерлейкина-1 анакинры в дозе 100 мг 1 раз в день ($n=57$) или плацебо ($n=60$) в период стационарного лечения. Первичная конечная точка эффективности — количество дней

без любых осложнений миокардита после выписки составляла в среднем 30 дней в группе анакинры и 31 день в группе плацебо. Конечная точка безопасности — количество серьезных нежелательных явлений в течение 28 дней после выписки, наблюдалась у 12,1% пациентов, получавших анакинру, и у 10,2% — плацебо, также без существенных различий между группами [20].

DANPACE II. Пациентам с синдромом слабости синусового узла (n=539) впервые имплантировали электрокардиостимуляторы, которые были запрограммированы на базовую частоту 60 ударов в минуту с адаптивной к собственной частоте ритма стимуляцией или на базовую частоту 40 ударов в минуту без частотно-адаптивной стимуляции. При дистанционном мониторинге в течение 2-х лет не выявлялось различий между группами по количеству эпизодов ФП продолжительнее 6 минут (по 46% случаев), более 6 или 24 часов, частоте прогрессирования до персистирующей или постоянной ФП, кардиоверсии по поводу ФП и смерти от всех причин. Кроме того, качество жизни и результаты 6-минутного теста ходьбы по коридору через 12 месяцев оказались одинаковыми в обеих группах. У значительно большего числа пациентов в группе базовой частоты стимуляции 40 ударов в минуту наблюдались обмороки или пресинкопе (22%) по сравнению с группой базовой частоты стимуляции 60 ударов в минуту (13%). По этой причине или из-за хронотропной некомпетентности 23% пациентов потребовалось перепрограммирование стимуляции на более высокую частоту [21].

RED-CVD. У 650 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или сахарным диабетом (СД) 2 типа в звене первичной медицинской помощи сопоставляли проведение диагностического вмешательства, состоявшего из трех этапов: 1) оценка симптомов с помощью опросника физикальный осмотр, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и регистрация электрокардиограммы и 3) на усмотрение врача общей практики направление к кардиологу при выявлении нарушений (n=624), а также обычную помощь (n=592). Пациенты переходили к следующему этапу в случае набора количества баллов, превышавшего определенный порог. Через 1 год частота новых диагнозов сердечно-сосудистых заболеваний (8,0% против 3,0%), СН (4,5% против 1,5%), ФП (2,1% против 0,8%) и ИБС (2,6% против 1,4%) оказалась выше в группе вмешательства по сравнению с группой обычной медицинской помощи. Простая в использовании активная диагностическая стра-

тегия более чем удвоила количество новых диагнозов СН, ФП и ИБС у пациентов с ХОБЛ и/или СД 2 типа в рамках первичной медико-санитарной помощи по сравнению с обычной практикой, что может способствовать своевременному началу лечения возникающих сердечно-сосудистых заболеваний [22].

NITRATE-CIN. Контраст-индуцированная нефропатия при коронарной ангиографии и/или ЧКВ является давней проблемой. Исследователи годами искали способ, кроме гидратации, позволяющий предотвратить такое повреждение почек, и одна за другой эти попытки заканчивались неудачей (примеры — внутривенное введение бикарбоната натрия и перорального N-ацетилцистеина). У пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST, направленных на инвазивную коронарную ангиографию и подверженных риску контраст-индуцированной нефропатии (более половины в начале исследования страдали хроническими заболеваниями почек, а 45% — СД), сопоставляли эффективность нитрата калия в дозе 12 ммоль (n=319) и хлорида калия (плацебо; n=321) в капсулах 1 раз в день в течение 5 дней. В группе неорганического нитрата, в сравнении с плацебо, отмечалось значимое снижение риска контраст-индуцированной нефропатии (повышение уровня креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или $\geq 1,5$ раз в течение недели) — 9,1% против 30,5%, ($p < 0,0001$), процедурного ИМ (2,7% против 12,5%; $p = 0,003$) и больших сердечно-сосудистых осложнений в течение года (9,1% против 18,1% случаев; $p = 0,001$) [23].

DICTATE-AHF. Пациентам с СД 2 типа и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (РСКФ) не менее 25 мл/мин/1,73 м², госпитализированным по поводу острой декомпенсированной СН с гиперволемией, получавшим внутривенно петлевые диуретики, в первые 24 часа дополнительно назначали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки (n=119) или проводили стандартное лечение (n=119). Через 5 дней или ко дню выписки не отмечалось преимуществ дапаглифлозина во влиянии на соотношение изменения веса в кг/доза петлевого диуретика в мг. При этом дапаглифлозин значительно увеличивал 24-часовой натрийурез ($p = 0,025$) и 24-часовой диурез ($p = 0,005$), сокращал время до завершения внутривенной терапии диуретиками ($p = 0,006$) и время до выписки из больницы ($p = 0,007$). Раннее начало лечения дапаглифлозином являлось безопасным в отношении всех исходов при СД и сердечно-сосудистой патологии, не наблюдалось различий между группами по изменению расчетной скорости клубочковой фильтрации от исходного уровня до

конца исследования, частоте нежелательных явлений, летальности в стационаре, симптоматической гипотонии, гипогликемии, инфекции мочеполовой системы или тяжелой гипокалиемии [24].

PUSH-AHF. Лечение острой СН с контролем натрийуреза у пациентов через 2, 6, 12, 18, 24 и 36 часов после начала внутривенного введения петлевых диуретиков с возможной коррекцией их дозы (n=150) сопоставлялось со стандартной терапией (n=160). В течение первых 24 часов натрийурез был значительно, в среднем на 63 ммоль, выше в группе с контролем натрийуреза (p=0,0061), однако риск смерти от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности через 180 дней оказался равным показателю в группе обычного лечения (по 31 % случаев в обеих группах; p=0,698). Между двумя группами не было выявлено существенных различий в отношении продолжительности пребывания в больнице, риска электролитных нарушений или ухудшения функции почек [25].

RIGHT. Пациентам, перенесшим первичное ЧКВ при ИМ с подъемами сегмента ST с применением бивалирудина, в течение 4-х часов после процедуры назначали постпроцедурную антикоагулянтную терапию (n=1494): 1) нефракционированный гепарин по 10 ЕД/кг/час внутривенно с коррекцией дозы для поддержания активированного времени свертывания крови 150–220 с или 2) эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно или 3) бивалирудин 0,2 мг/кг/час внутривенно или плацебо (то есть без антикоагулянтной терапии; n=1495) в течение \geq 48 часов. Через 30 дней не было различий в кумулятивной частоте достижения первичной конечной точки эффективности (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, определенный тромбоз стента или срочная реваскуляризация любой артерии через 30 дней) между группами антикоагулянтной терапии и плацебо (p=0,988). Однако наблюдалась значительная взаимосвязь между первичной конечной точкой эффективности и типом использовавшегося антикоагулянта (p для взаимодействия=0,015). Эноксапарин, по сравнению с плацебо, снижал риск неблагоприятных исходов на 54 %, тогда как нефракционированный гепарин повышал его в 3,71, а бивалирудин — 1,24 раза. Частота первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение 3-5-го типа по Bleeding Academic Research Consortium за 30 дней) не различалась между двумя сопоставлявшимися группами (p=0,511), отсутствовало и значимое взаимодействие между тремя антикоагулянтами (p для взаимодействия=0,679) [26].

ONCO DVT. Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии при изолированном тромбозе дистальных глубоких вен у больных раком оставалась не установленной, поскольку такое лечение, кроме предполагаемой пользы, может увеличивать риск кровотечения. Больным активным раком с изолированным дистальным тромбозом глубоких вен назначали лечение эдоксабаном (60 мг 1 раз в день или 30 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–50 мл в минуту или массе тела \leq 60 кг или у получающих сопутствующее лечение мощными ингибиторами Р-гликопротеина) на срок 12 месяцев (n=296), либо на 3 месяца (n=305). Через год первичная конечная точка — совокупность симптомной рецидивирующей венозной тромбоэмболии или связанной с ней смерти регистрировалась в 1,0% против 7,2% случаев (p<0,001), а большое кровотечение согласно критериям International Society on Thrombosis and Hemostasis в 9,5% против 7,2% случаев в группах 12-месячной и 3-месячной терапии соответственно [27].

Метаанализ исследований **DARE-19, RECOVERY** и **ACTIV-4A.** Участники трех исследований, госпитализированные по поводу COVID-19, после рандомизации дополнительно получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (n=3025) или только обычное лечение/плацебо (n=3071). Первичная конечная точка — смерть от всех причин в течение 28 дней — наступала в 11,7% и в 12,4% случаев (p=0,33) в группах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и обычного лечения или плацебо соответственно. Также не было значимых различий риска прогрессирования острого повреждения почек, необходимости диализа, перехода к инвазивной механической вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации в течение 28 дней, госпитальной летальности (p=0,37) и 90-дневной смертности (p=0,18). Эти результаты не подтверждают использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве стандартного лечения в данной клинической ситуации, однако и рутинная отмена этих препаратов, назначенных по другим показаниям (СН, хроническое заболевание почек или СД 2 типа), во время COVID-19 не представляется оправданной.

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

Литература/References

1. Kosiborod M.N., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *JACC Heart Fail* 2023;11(8 Pt 1):1000–1010. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.05.010
2. Kirchhof P., Toennis T., Goette A., et al.; NOAH-AFNET 6 Investigators. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med* 2023;389(13):1167–1179. DOI: 10.1056/NEJMoa2303062
3. Conen D., Ke Wang M., Popova E., et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *Lancet* 2023;402(10413):1627–1635. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6
4. Packer M. Qiliqiangxin: A multifaceted holistic treatment for heart failure or a pharmacological probe for the identification of cardioprotective mechanisms? *Eur J Heart Fail* 2023 Oct 25. DOI: 10.1002/ejhf.3068. Online ahead of print
5. Merkely B., Hatala R., Wranicz J.K., et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J* 2023;44(40):4259–4269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad591
6. Mentz R.J., Garg J., Rockhold F.W., et al.; HEART-FID Investigators. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2023;389(11):975–986. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968.
7. Biscaglia S., Guiducci V., Escaned J., et al.; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2023;389(10):889–898. DOI: 10.1056/NEJMoa2300468
8. Thiele H., Zeymer U., Akin I., et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2023;389(14):1286–1297. DOI: 10.1056/NEJMoa2307227
9. Natsuaki M., Watanabe H., Morimoto T., et al. An Aspirin-Free Versus Dual Antiplatelet Strategy for Coronary Stenting: STOPDAPT-3 Randomized Trial. *Circulation* 2023 Nov 23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066720. Online ahead of print
10. Ali Z.A., Landmesser U., Maehara A., et al.; ILUMIEN IV Investigators. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI. *N Engl J Med.* 2023;389(16):1466–1476. DOI: 10.1056/NEJMoa2305861
11. Holm N.R., Andreasen L.N., Neghabat O., et al.; OCTOBER Trial Group. OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions. *N Engl J Med* 2023;389(16):1477–1487. DOI: 10.1056/NEJMoa2307770
12. Kang D.Y., Ahn J.M., Yun S.C., et al.; OCTIVUS Investigators. Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2023;148(16):1195–1206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429
13. Gillmore J.D., Judge D.P., Cappelli F., et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390(2):132–142. DOI: 10.1056/NEJMoa2305434
14. Patterson T., Perkins G.D., Perkins A., et al.; ARREST trial collaborators. Expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST-elevation out-of-hospital cardiac arrest (ARREST): a UK prospective, multicentre, parallel, randomised clinical trial. *Lancet* 2023;402(10410):1329–1337. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01351-X
15. Reddy V.Y., Gerstenfeld E.P., Natale A., et al.; ADVENT Investigators. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023;389(18):1660–1671. DOI: 10.1056/NEJMoa2307291
16. Stähli B.E., Varbella F., Linke A., et al.; MULTISTARS AMI Investigators. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2023;389(15):1368–1379. doi: 10.1056/NEJMoa2307823
17. Sohns C., Fox H., Marrouche N.F., et al.; CASTLE HTx Investigators. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023;389(15):1380–1389. DOI: 10.1056/NEJMoa2306037
18. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M., et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2023 Aug 27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485. Online ahead of print
19. Li Y., Jing Q., Wang B., et al. Extended antiplatelet therapy with clopidogrel alone versus clopidogrel plus aspirin after completion of 9- to 12-month dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome patients with both high bleeding and ischemic risk. Rationale and design of the OPT-BIRISK double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Am Heart J* 2020;228:1–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.005
20. Kerneis M., Cohen F., Combes A., et al.; ACTION Study Group. Rationale and design of the ARAMIS trial: Anakinra versus placebo, a double blind randomized controlled trial for the treatment of acute myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2023;116(10):460–466. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.07.004
21. Kronborg M.B., Frausing M.H.J.P., Malczynski J., et al.; DANPACE II Investigators. Atrial pacing minimization in sinus node dysfunction and risk of incident atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2023;44(40):4246–4255. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad564
22. Groenewegen A., Zwartkruis V.W., Rienstra M., et al. Diagnostic yield of a proactive strategy for early detection of cardiovascular disease versus usual care in adults with type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease in primary care in the Netherlands (RED-CVD): a multicentre, pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Public Health* 2023 Dec 19:S2468-2667(23)00269-4. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00269-4. Online ahead of print

-
23. Beirne A.M., Mitchelmore O., Palma S., et al. NITRATE-CIN Study: Protocol of a Randomized (1:1) Single-Center, UK, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Testing the Effect of Inorganic Nitrate on Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography for Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26(4):303–309. DOI: 10.1177/1074248421000520
24. Cox Z.L., Collins S.P., Aaron M., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J* 2021;232:116–124. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071
25. Ter Maaten J.M., Beldhuis I.E., van der Meer P., et al. Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algorithm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial. *Eur J Heart Fail* 2022;24(2):385–392. DOI: 10.1002/ejhf.2385
26. Yan Y., Wang X., Guo J., et al. Rationale and design of the RIGHT trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticoagulation prolongation versus no anticoagulation after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2020;227:19–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.06.005
27. Yamashita Y., Morimoto T., Muraoka N., et al.; ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2023;148(21):1665–1676. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360



Правила для авторов

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

Редакция: декабрь, 2021 г.

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

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

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

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

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

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

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

III. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку

с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

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

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

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

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

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

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

Пример оформления:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Название статьи

Резюме с ключевыми словами

Список сокращений

Текст

Благодарности (если таковые имеются)

Список литературы

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

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

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом

представляемой рукописи: *в структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), *в неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упомина-

нию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

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

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

V. Оформление списка литературы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Цитирование книги:

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

Цитирование главы в книге:

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

Цитирование главы русскоязычной книги:

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

Цитирование Web-ссылки:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла пред-

ставленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

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

VIII. Порядок рецензирования рукописей

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

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

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

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

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

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

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

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

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

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

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

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

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

IX. Порядок публикации рукописей

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

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

как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

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

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

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

X. После публикации в журнале

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

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

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

XI. Отзыв или исправление статей

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

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

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

она является плагиатом;

описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

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

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

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

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

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

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

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

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

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

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

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

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

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

XIV. Контактные данные

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

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.heart-vdj.com>

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

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

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

Подготовка статей

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

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

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

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

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

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

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в [Правилах для авторов](#).

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

7. Автор **внимательно** ознакомился с [Правилами для авторов](#).

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

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

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

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

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

Приватность

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

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия