

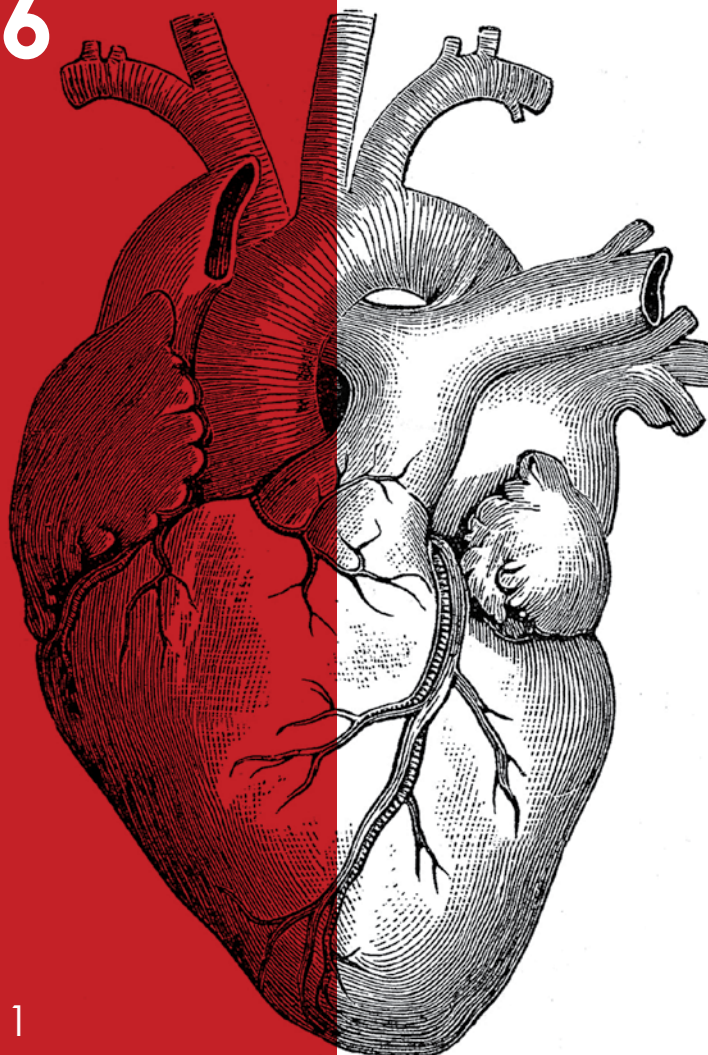
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

11

ТОМ 22  
2026



КАРДИОЛОГИЯ  
И АНГИОЛОГИЯ № 1

Железодефицитная  
анемия  
у полиморбидных  
кардиологических  
больных

8

Тонкости  
коррекции  
дислипидемии

40

Фульминантный  
миокардит  
у пациентки  
с наличием антител  
к РНК-полимеразе III

74



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Эффективная фармакотерапия. 2026.  
Том 22. № 11.  
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586 (Print)  
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта «Кардиология и ангиология»  
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА  
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. ВАСЮК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2026.  
Volume 22. Issue 11.  
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586 (Print)  
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager 'Cardiology and Angiology'  
A. PEREVEZENTSEVA  
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitriy S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yuriy A. VASYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBIEVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBIEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAITSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitriy E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yuriy A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Elena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaliy V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Dmitriy Yu. MAICHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OINOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,  
Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,  
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК,  
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,  
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,  
Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ,  
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

### Неврология и психиатрия

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vasily F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,  
B.G. ALEKYAN, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,  
M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,  
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,  
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, A.S. RYAZANOV,  
T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKIY,  
E.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA

### Neurology and Psychiatry

E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,  
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

### Psychiatry

A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,  
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,  
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы**

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,  
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA,  
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,  
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,  
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
E.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors**

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA

**Correctors** K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клинические исследования

А.Е. ПАХОМОВА, Е.В. ШИХ, Ж.М. СИЗОВА, В.Л. ЗАХАРОВА  
Особенности диагностики и лечения железодефицитной  
анемии у полиморбидных пациентов с сердечно-сосудистой  
патологией в амбулаторной практике 8

И.М. ХАПОХОВ, Н.А. АНИСИМОВ, В.В. ДЯТЛОВСКИЙ,  
М.В. МАКАРОВСКАЯ, А.С. РЯЗАНОВ  
Эффективность стандартизованного подхода к коррекции  
дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией:  
проспективное исследование 16

А.С. РЯЗАНОВ, И.М. ХАПОХОВ, М.В. МАКАРОВСКАЯ,  
И.А. ГОРДЕЕВА, Н.А. АНИСИМОВ  
Персонализированная оценка сердечно-сосудистого риска  
на основе методов машинного обучения у пациентов пожилого  
и старческого возраста с артериальной гипертензией:  
ретроспективное исследование (первый этап) 24

А.З. ИСМАИЛОВА, М.А. ДУДИНА, А.С. АМЕТОВ  
Кардиометаболические особенности ремоделирования  
сердечно-сосудистой системы при применении семаглутида  
у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа 34

## Обзор

А.С. РЯЗАНОВ, З.С. ГЕВОРКЯН, М.В. МАКАРОВСКАЯ,  
Н.А. АНИСИМОВ, И.М. ХАПОХОВ  
Эффективность гиполипидемической терапии в амбулаторно-  
поликлинической практике: анализ барьеров и перспектив 40

М.В. МАКАРОВСКАЯ, А.А. ГУЦ, Д.А. АМПАРЦУМЯНЦ,  
А.С. РЯЗАНОВ  
Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа:  
современные возможности кардиопротективной терапии 50

Е.С. ЖАБИНА, Н.А. ВАСИЛЬЕВА, Т.В. ТРЕШКУР  
Циркадная характеристика – важное дополнение  
к «портрету» желудочковой аритмии 58

И.А. ЛАПИК, К.М. ГАППАРОВА  
Персонализированная программа реабилитации  
для пациентов с ожирением, артериальной гипертензией  
и бронхиальной астмой: патогенетически обоснованный  
подход к профилактике тяжелых осложнений 68

## Клиническая практика

Д.К. АРАКЕЛОВ, К.В. ЧАРАЯ, В.А. ЛИДЯЕВА, Е.И. ШМИДТ,  
А.П. РАКША, Ю.В. ЛЕРНЕР, Д.Ю. ЩЕКОЧИХИН,  
А.С. ШИЛОВА, М.Б. РАИМОВ, А.Р. БОГДАНОВ  
Фулминантный миокардит, ассоциированный с антителами  
к РНК-полимеразе III. Клинический случай и обзор литературы 74

Ю.В. ФРОЛОВА, С.А. ЦАЦУРОВА, А.В. БУТЕНКО,  
О.А. ФОМИЧЕВА, А.Л. БЕДЖАНЫН  
Кардиометаболические заболевания и колоректальный  
рак у «хрупкого» кардиоонкологического пациента – фокус  
на персонализированный подход к поликоморбидности  
с оценкой микробиоты кишечника в рамках  
междисциплинарного сотрудничества 84

Ю.А. ЧАЙЧИЦ, М.В. МАКАРОВСКАЯ, З.А. НАБИЕВА,  
М.А. СМІРНОВА, А.С. РЯЗАНОВ  
Антикоагулянтная и противоэпилептическая терапия  
у пациента с постинсультной эпилепсией 90

# Contents

## Clinical Studies

A.E. PAKHOMOVA, E.V. SHIKH, J.M. SIZOVA, V.L. ZAKHAROVA  
Features of Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency  
Anemia in Polymorbid Patients with Cardiovascular Pathology  
in Outpatient Practice

I.M. KHAPOKHOV, N.A. ANISIMOV, V.V. DYATLOVSKY,  
M.V. MAKAROVSKAYA, A.S. RYAZANOV  
Efficacy of a Standardized Approach to Dyslipidemia Correction  
in Patients with Arterial Hypertension:  
A Prospective Study

A.S. RYAZANOV, I.M. KHAPOKHOV, M.V. MAKAROVSKAYA,  
I.A. GORDEEVA, N.A. ANISIMOV  
Personalized Assessment of Cardiovascular Risk Based  
on Machine Learning Methods in Elderly and Senile Patients  
with Arterial Hypertension:  
A Retrospective Study (Phase I)

A.Z. ISMAILOVA, M.A. DUDINA, A.S. AMETOV  
Cardiometabolic Features of Remodeling of the Cardiovascular  
System when Using Semaglutide in Patients with Obesity  
and Diabetes Mellitus Type 2

## Review

A.S. RYAZANOV, Z.S. GEVORKYAN, M.V. MAKAROVSKAYA,  
N.A. ANISIMOV, I.M. KHAPOKHOV  
The Effectiveness of Lipid-Lowering Therapy in Outpatient Practice:  
Analysis of Barriers and Prospects

M.V. MAKAROVSKAYA, A.A. GUTS, D.A. AMPARTSUMYANTS,  
A.S. RYAZANOV  
Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus:  
Current Possibilities of Cardioprotective Therapy

E.S. ZHABINA, N.A. VASILYEVA, T.V. TRESHKUR  
Circadian Characteristic is an Important Addition to the Portrait  
of Ventricular Arrhythmia

I.A. LAPIK, K.M. GAPPAROVA  
Personalized Rehabilitation Program for Patients  
with Obesity, Arterial Hypertension, and Bronchial Asthma:  
A Pathogenetically Substantiated Approach  
to Preventing Severe Complications

## Clinical Practice

D.K. ARAKELOV, K.V. CHARAYA, V.A. LIDYAEVA, E.I. SHMIDT,  
A.P. RAKSHA, Yu.V. LERNER, D.Yu. SHCHEKOCHIKHIN,  
A.S. SHILOVA, M.B. RAIMOV, A.R. BOGDANOV  
Fulminant Myocarditis Associated with Anti-RNA Polymerase III  
Antibodies: A Case Report and Literature Review

Yu.V. FROLOVA, S.A. TSATSUROVA, A.V. BUTENKO,  
O.A. FOMICHEVA, A.L. BEDZHANYAN  
Cardiometabolic Diseases and Colorectal Cancer  
in the 'Frail' Cardio-Oncological Patient:  
A Focus on Personalized Management of Poly-Morbidity  
with Assessment of Gut Microbiota Within  
an Interclinical Consortium

Yu.A. CHAICHITS, M.V. MAKAROVSKAYA, Z.A. NABIEVA,  
M.A. SMIRNOVA, A.S. RYAZANOV  
Anticoagulant and Antiepileptic Therapy in a Patient  
with Post-Stroke Epilepsy

# Слово научного редактора

*Глубокоуважаемые коллеги!*

Представляю Вашему вниманию очередной номер журнала «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология» 2026 года.

Традиционно в фокусе нашего издания наиболее актуальные и сложные вопросы диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, с которыми мы ежедневно сталкиваемся в реальной клинической практике.

Тематика настоящего номера отражает современную парадигму кардиологии: переход от узкоспециализированного подхода к персонализированной, междисциплинарной стратегии ведения пациента с учетом всей полноты его коморбидного статуса. Именно такой взгляд позволяет повышать эффективность терапии и улучшать долгосрочный прогноз.

Открывают номер клинические исследования, посвященные ведению полиморбидных пациентов. А.Е. Пахомова с соавторами анализируют у больных с сердечно-сосудистой патологией особенности диагностики и лечения железодефицитной анемии – проблемы, требующей особого внимания в амбулаторной практике. Исследование И.М. Хапохова и коллег демонстрирует высокую эффективность стандартизированного пошагового алгоритма коррекции дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией, что имеет прямое практическое значение для преодоления терапевтической инерции. Отдельного упоминания заслуживает работа, в которой на примере ретроспективной когорты продемонстрированы возможности методов машинного обучения для персонализированной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов пожилого и старческого возраста. Это яркий пример того, как технологии искусственного интеллекта постепенно интегрируются в рутинную клиническую практику, повышая точность прогнозирования и обоснованность врачебных решений.

В обзорных статьях номера мы продолжаем обсуждать ключевые проблемы современной кардиологии. Анализируя барьеры на пути эффективной гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинических условиях, А.С. Рязанов с соавторами предлагают практические алгоритмы и организационные решения для повышения частоты достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности. В обзоре М.В. Макаровской и соавторов обобщены современные данные о кардиопротективных возможностях терапии при сахарном диабете 2 типа, особое внимание уделено препаратам с доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы. В работе Е.С. Жабиной и соавторов рассмотрена циркадная характеристика желудочковых аритмий – фактора, способного дополнить «портрет» аритмии и повлиять на выбор хронотерапевтической стратегии. Завершает эту рубрику статья И.А. Лапик и К.М. Гаппаровой, в которой представлен патогенетически обоснованный подход к реабилитации пациентов с сочетанием ожирения, артериальной гипертензии и бронхиальной астмы.

Раздел клинической практики, неизменно вызывающий живой интерес, иллюстрирует сложность ведения пациентов в реальной жизни. Вниманию читателей предложено редкое наблюдение фульминантного миокардита, ассоциированного с антителами к РНК-полимеразе III (Д.К. Аракелов и соавт.), с детальным описанием алгоритмов механической поддержки кровообращения. В следующей публикации (Ю.В. Фролова и соавт.) рассмотрен успешный опыт этапного лечения кардиоонкологического пациента с колоректальным раком в рамках междисциплинарного сотрудничества. Завершает номер клинический разбор, посвященный взаимодействию антикоагулянтной и противосудорожной терапии у пациента с постинсультной эпилепсией (Ю.А. Чайчиц и соавт.), напоминающий об осторожности при комбинированном назначении препаратов.

Уверен, что представленные материалы будут полезны практикующим врачам – кардиологам, терапевтам, врачам общей практики – и помогут в принятии взвешенных, патогенетически обоснованных клинических решений. Приглашаю вас к активному профессиональному обсуждению прочитанного и напоминаю, что все материалы журнала доступны в электронном виде на портале uMEDp.ru.



*Заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава  
России, заслуженный врач РФ,  
профессор, д.м.н. А.С. РЯЗАНОВ*

ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
**«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2026»**  
И 66-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
**3–5 ИЮНЯ 2026 ГОДА, МОСКВА**



**Глубокоуважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2026» и 66-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 3-5 июня 2026 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7 000 специалистов.



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У ВЗРОСЛЫХ:

- артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести<sup>1</sup>
- острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности<sup>1</sup>

### При артериальной гипертензии:

- Начальная доза – 15 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис® 30)
- Обычная поддерживающая доза – 30 мг зофеноприла кальция в сутки (1 таблетка препарата Зокардис® 30)
- Максимальная суточная доза – 60 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 30, принимаемых однократно или разделенных на два приема)



Базовая информация по препаратам Зокардис 7,5 мг, Зокардис 30 мг от 19.09.2025 г. Действующее вещество: зофеноприл.

**Показания к применению у взрослых:** артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести, острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки принимают вне зависимости от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Доза должна быть подобрана индивидуально. Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую форму выпуска препарата – препарат Зокардис 7,5 или препарат Зокардис 30, содержащие 7,5 мг или 30 мг зофеноприла кальция соответственно. Артериальная гипертензия. Препарат применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Начальная доза составляет 15 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Необходимость увеличения дозы препарата определяется путем измерения АД непосредственно перед приемом следующей дозы. Антигипертензивный эффект развивается в течение нескольких недель, поэтому рекомендуется увеличивать дозу препарата с интервалом в четыре недели. Обычная поддерживающая доза составляет 30 мг зофеноприла кальция (1 таблетка препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 60 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 30) в сутки, принимаемых однократно или разделенных на два приема. **Противопоказания:** гиперчувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности); состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует); первичный гиперальдостеронизм; беременность, период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию; одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (например, AN69<sup>®</sup>) или плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферез); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил – сакубитрил/валсартан) и применение ранее 36 часов после применения последней дозы препарата сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Реклама

1. Общая характеристика лекарственных препаратов Зокардис 7,5 и Зокардис 30.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код<sup>1</sup>



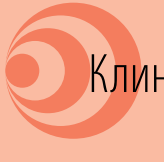
Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com.

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU-ZOC-06-2025-v01-print. 30.09.25



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»,  
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,  
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.  
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;  
<http://www.berlin-chemie.ru>



# Особенности диагностики и лечения железодефицитной анемии у полиморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике

А.Е. Пахомова, Е.В. Ших, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН,  
Ж.М. Сизова, д.м.н., проф., В.Л. Захарова, к.м.н., доц.

Адрес для переписки: Ангелина Евгеньевна Пахомова, pakhomova1998@rambler.ru

Для цитирования: Пахомова А.Е., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Захарова В.Л. Особенности диагностики и лечения железодефицитной анемии у полиморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-8-14

*В амбулаторной практике 80–95% всех случаев анемии приходится на железодефицитную анемию (ЖДА). В то же время ЖДА служит независимым фактором риска развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ухудшая толерантность к физической нагрузке, способствуя развитию ишемии миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности.*

**Цель.** Анализ особенностей диагностики и ведения полиморбидных пациентов с ССЗ и ЖДА в амбулаторной практике.

**Материал и методы.** Формирование репрезентативной и гомогенной выборки является критически важным этапом в клинических исследованиях ЖДА, которая часто сочетается с ССЗ. По этой причине в ходе скрининга для проведения проспективного рандомизированного исследования препарата трехвалентного железа из 98 отобранных кандидатов, наблюдаемых в амбулаторных условиях с диагнозом ЖДА, 33 (33,7%) пациента были исключены в связи с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В данной статье представлен анализ этой исключенной когорты: проведен анализ клинико-anamnestических данных, лабораторно-диагностических показателей, характера и результатов терапии железосодержащими препаратами.

**Результаты.** Все 33 исключенных пациентки (женщины, средний возраст  $48,2 \pm 8,5$  года) имели документированную ЖДА (уровень Hb < 110 г/л, ферритина < 30 мкг/л). Ключевыми причинами исключения были: артериальная гипертензия, клинически значимые нарушения ритма сердца, в первую очередь фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Доминирующие жалобы (выраженная астения, одышка при незначительной нагрузке и сердцебиение) носили сочетанный гематологически-кардиальный характер.

**Заключение.** Пациенты с тяжелой коморбидной кардиологической патологией представляют собой клинически сложную подгруппу, исключение которой из исследований по лечению ЖДА является методологически оправданным. Это минимизирует конфликт интерпретации конечных точек, обеспечивает безопасность участников и повышает валидность исследования, однако поднимает вопрос о необходимости специальных исследований для данной категории больных.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, сердечно-сосудистые заболевания, полиморбидность, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность



## Введение

В клинической практике 80–95% всех случаев анемии приходится на железодефицитную анемию (ЖДА) [1]. Наиболее подвержены риску развития ЖДА женщины. Около 39% женщин в пременопаузе и 8% женщин в постменопаузе страдают ЖДА [2]. При этом ЖДА является глобальной проблемой здравоохранения, широко представленной в различных популяциях, особенно среди пациентов со множественными сопутствующими патологиями [3]. Сердечно-сосудистая система является одной из ключевых мишеней при ЖДА: компенсаторная тахикардия, увеличение сердечного выброса и тканевая гипоксия создают дополнительную нагрузку на миокард. По этой причине у пациентов с сопутствующими кардиологическими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), нарушения сердечного ритма (в том числе фибрилляция предсердий (ФП), экстрасистолическая аритмия), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ЖДА может протекать тяжелее и иметь атипичную клиническую картину [4]. В то же время пациенты со сниженным уровнем гемоглобина имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вне зависимости от всех остальных факторов риска. В связи с этим фармакотерапия ЖДА у пациентов с сопутствующими ССЗ имеет свои особенности, которые необходимо учитывать [5]. В современной клинической практике, помимо наличия неспецифичных клинических проявлений, многообразия причин развития железодефицитного состояния, особенностей ведения пациентов в зависимости от сопутствующей патологии, сохраняется ряд проблем, связанных с диагностикой и лечением ЖДА. К ним можно отнести недостаточный учет пациентов, отсутствие единых стандартов диагностики и лечения, неудовлетворительные результаты лечения, плохую переносимость препаратов железа, недостаточную работу по профилактике развития ЖДА [6].

В связи с высокой распространенностью ЖДА, а также наличием проблем при оказании медицинской помощи такой категории больных остается актуальным изучение особенностей ведения полиморбидных пациентов с ЖДА в амбулаторной практике, особенно с ССЗ.

*Цель* исследования состояла в анализе особенностей диагностики и ведения пациентов с ЖДА в амбулаторной практике у полиморбидных пациентов с ССЗ.

## Материал и методы

Для отбора участников будущего проспективного исследования по оценке эффективности фармакотерапии ЖДА были проанализированы записи 98 амбулаторных карт небеременных женщин в возрасте 18–65 лет, наблюдающихся в амбулаторных условиях с диагнозом ЖДА согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях

Министерства здравоохранения РФ 2024 г. «Железодефицитная анемия». Производилась комплексная оценка профиля пациенток, анамнестических данных, данных лабораторных и инструментальных исследований, характера проводимой терапии сопутствующих заболеваний.

При проведении клинических исследований, направленных на оценку эффективности железосодержащих препаратов, критически важным является формирование гомогенной когорты пациентов. Наличие полиморбидных состояний, особенно кардиологических, может существенно исказить результаты, затрудняя интерпретацию как субъективных конечных точек (например, уменьшение одышки), так и объективных. В данной статье представлен детальный анализ подгруппы пациентов, исключенных из будущего проспективного исследования эффективности железосодержащих препаратов из-за сопутствующей кардиологической патологии, указанной в медицинской документации (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца, в том числе ФП, ХСН), с описанием их клинико-анамнестических характеристик и обоснованием методологической целесообразности их исключения.

Именно для этих 33 пациентов, исключенных из будущего исследования по вышеуказанным причинам, был проведен ретроспективный анализ данных скрининга, включая жалобы, данные анамнеза, физикального осмотра, лабораторных показателей, электрокардиографии (ЭКГ) и иных инструментальных методов исследования, характера и результатов проводимой терапии.

Этическая экспертиза исследования была проведена в установленном порядке в соответствии с правилами и нормами клинических исследований с участием человека.

## Результаты

Клинико-анамнестические данные пациенток с ЖДА и ССЗ

Средний возраст больных составил  $48,2 \pm 8,5$  года. Оценка анамнестических данных проводилась с учетом сведений о возрасте в дебюте ЖДА, анамнестической длительности ЖДА, клинических проявлениях ЖДА, характере сопутствующего ССЗ. Согласно этим данным, возраст дебюта ЖДА у пациенток находился в широких пределах: от 28 лет до 51 года (среднее значение  $39,2 \pm 4,6$  года). Анамнестическая длительность ЖДА колебалась от 5 до 100 месяцев. Симптомы ЖДА при обращении отмечены у всех 33 (100%) пациенток. При этом они могли иметь как единичные симптомы, так и сочетание нескольких клинических проявлений ЖДА. Структура жалоб и их предполагаемый генез представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, дифференцировать конкретный вклад ЖДА и/или кардиологической патологии в генез симптомов было клинически сложно.



## Структура жалоб у пациентов с ЖДА и сопутствующими ССЗ

Жалоба	Количество пациентов, n (%)	Предполагаемый генез
Общая слабость, астения	33 (100)	Анемический, кардиальный
Одышка при физической нагрузке (неинтенсивной)	33 (100)	Кардиальный, анемический
Сердцебиение, перебои в работе сердца	27 (81,8)	Аритмический, анемический
Головокружение	22 (66,7)	Анемический, гипертензивный
Головная боль	18 (54,5)	Гипертензивный
Боли в грудной клетке	9 (27,3)	Ишемический

Сопутствующие ССЗ были представлены АГ, нарушениями сердечного ритма, ИБС и ХСН. Так, АГ I–II стадий была диагностирована у 24 пациенток (72,7%). При этом у 7 (21,2%) больных АГ была неконтролируемой (целевой уровень артериального давления (АД) на фоне проводимой антигипертензивной терапии не достигнут). У 16 пациенток (48,5%) были выявлены клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наиболее частым диагнозом была ФП (13 (39,4%) пациенток, в том числе постоянная форма – у 8 (24,2%)). У трех (9,1%) пациенток была диагностирована желудочковая экстрасистолия. Все больные с ФП получали антикоагулянтную терапию, что, в свою очередь, создавало дополнительные риски в рамках будущего клинического исследования по оценке эффективности терапии ЖДА. У 9 (27,3%) участников наблюдалось сочетание неконтролируемой АГ и ФП, что указывало на крайне неблагоприятный кардиологический профиль и высокий сердечно-сосудистый риск. Стабильная ИБС имелась в анамнезе у четырех (12,1%) пациенток, при этом случаев перенесенного инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, эндоваскулярного вмешательства у данных пациенток не было. У пяти (15,2%) больных была диагностирована ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (фракция выброса левого желудочка > 50%) как осложнение сопутствующей АГ. Согласно медицинской документации, ХСН была представлена I–II функциональными классами (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), стадия ХСН не была указана. Однако по данным записей в амбулаторных картах можно определить, что, согласно российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» 2024 г., у трех (9,1%) пациенток была предстадия ХСН, а у двух (6,1%) – стадия I. Диагностика сопутствующих ССЗ осуществлялась в соответствии с критериями указанных заболеваний.

**Данные лабораторных исследований**  
Лабораторную диагностику ЖДА в амбулаторных условиях проводили с использованием показателей общего (клинического) анализа крови

и показателей обмена железа (уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина, витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина) и фолиевой кислоты, общая железосвязывающая способность (ОЖСС), данные биохимического анализа крови).

У всех пациенток оценивали степень тяжести анемии в зависимости от уровня снижения гемоглобина. Легкая степень тяжести ЖДА (уровень гемоглобина не больше 90 г/л) выявлена у 25 (75,8%) больных, ЖДА умеренной степени (уровень гемоглобина в пределах 89–70 г/л) – у 8 (24,2%) пациенток, ЖДА выраженной степени (уровень гемоглобина менее 70 г/л) у пациенток с сопутствующими ССЗ не выявлена.

Оценка данных сывороточных показателей обмена железа была проведена для всех пациенток. Однако в полном объеме показатели обмена железа определены не у всех больных. Так, исследование уровней сывороточного железа и ферритина назначали чаще, чем исследование уровня трансферрина и ОЖСС. При этом обоснованных причин целесообразности определения указанных показателей в первичной медицинской документации не было приведено. Данное обстоятельство в некоторых случаях может привести к гиподиагностике железодефицитных состояний, особенно в случае прелатентного и латентного дефицита железа. В целом изменения показателей обмена железа у пациенток (снижение уровней сывороточного железа и ферритина, повышение уровней трансферрина и ОЖСС) соответствовали таковым при железодефицитных состояниях.

Уровень витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина) в рамках дифференциальной диагностики определен у четырех (12,1%) пациенток и был в пределах нормальных значений, что исключало наличие сопутствующего дефицита витамина В<sub>12</sub>, остальным 29 (87,9%) больным исследование не было назначено. Уровень фолиевой кислоты определен у трех (9,1%) пациенток и соответствовал норме, что свидетельствовало об отсутствии сопутствующего дефицита фолиевой кислоты.

Биохимический анализ крови был назначен всем 33 (100%) больным. Наличие патологии по результатам биохимического анализа крови было установлено у 31 (93,9%) пациентки. При этом больные



могли иметь как единичную, так и множественную патологию. Одну имели 14 (42,4%) пациенток: нарушение липидного обмена было у шести (18,2%) пациенток, нарушение углеводного обмена – у четырех (12,1%), иная патология зафиксирована у четырех (12,1%) пациенток. Две патологии (нарушение липидного обмена с наличием иных отклонений), по данным биохимического анализа крови, имела одна (3%) пациентка. Сочетание трех патологий (нарушение липидного обмена, нарушение углеводного обмена и наличие иных отклонений), по данным биохимического анализа крови, также имела одна (3%) пациентка.

#### Данные инструментальных исследований

Для выяснения этиологии анемии на основании данных амбулаторных медицинских карт пациенток с ЖДА и сопутствующими ССЗ был проведен анализ результатов инструментальных исследований: ЭКГ, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), колоноскопии.

По результатам ЭКГ были выявлены как специфические изменения в виде нарушения сердечного ритма (ФП, экстрасистолии), тахикардии, признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, так и неспецифические изменения конечной части сегмента ST. Те или иные изменения на ЭКГ в целом зарегистрированы у всех 33 пациенток с ЖДА и ССЗ.

УЗИ органов малого таза было назначено 24 (72,7%) больным, выполнено 20 (60,6%), по его результатам у 14 (42,4%) пациенток были установлены следующие заболевания: миома матки, аденомиоз, иная гинекологическая патология.

ЭГДС было назначено 18 (54,5%) пациенткам, выполнено 16 (48,5%), по результатам исследования у 14 пациенток (42,4%) выявлены заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): недостаточность кардии, поверхностный гастрит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь, иная патология.

Колоноскопия была назначена семи (21,2%) пациенткам, выполнена пяти (15,2%). Заболевания нижних отделов ЖКТ – хронический геморрой, иная патология ЖКТ – были установлены у трех (9,1%) больных.

#### Характер фармакотерапии

На основании данных амбулаторных медицинских карт был проведен анализ лекарственных назначений больным ЖДА и сопутствующими ССЗ. При анализе фармакотерапии ЖДА было установлено назначение как пероральных, так и парентеральных препаратов железа. Терапию пероральными препаратами железа получали 32 (97%) пациентки. Пероральные препараты железа, содержащие соединения трехвалентного ( $Fe^{3+}$ ) железа, принимали 15 (45,5%) больных: препараты железа (III) гидроксида полимальтозата – 11 (33,3%);

протеин сукцинилата – четыре (12,1%). Пероральные препараты железа, содержащие соединения двухвалентного ( $Fe^{2+}$ ) железа, получали 17 (51,5%) пациенток: препараты железа сульфата принимали 15 (45,5%) больных; глюконата дигидрата – две (6,1%). Терапию парентеральными препаратами, содержащими соединения трехвалентного ( $Fe^{3+}$ ) железа (препарат железа карбоксимальтозата), получила одна (3%) пациентка.

Все пациентки с ЖДА и сопутствующими ССЗ помимо железосодержащих препаратов получали на постоянной основе базисную терапию по поводу основного кардиологического заболевания: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, гиполипидемические средства, антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

#### Обсуждение

Данные проведенного анализа свидетельствуют о том, что полиморбидные пациенты с ЖДА и ССЗ представляют собой значительную (33,7%) и клинически сложную подгруппу, требующую особого подхода при планировании исследований. В нашем исследовании продемонстрированы ключевые проблемы ведения амбулаторных пациентов с ЖДА, которые имеют важное значение и в кардиологической практике: затруднение интерпретации жалоб, свойственных как гипоксическому синдрому, так и клиническим проявлениям ССЗ, назначение и выполнение лабораторных и инструментальных диагностических процедур не в полном объеме, что в совокупности может приводить к гиподиагностике и недостаточной эффективности фармакотерапии.

Гипоксия при анемии компенсируется каскадом гемодинамических и гемодинамически неассоциированных механизмов, таких как активация продукции эритропоэтина, повышение тканевой утилизации кислорода. При кратковременной анемии эти изменения обратимы, при хронизации процесса приводят к ремоделированию с формированием эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, как и при других формах объемных перегрузок [7]. Увеличение сердечного выброса способствует развитию артериального ремоделирования центральных сосудов эластического типа. В результате повышается систолическое АД. Активация симпатической нервной системы усиливает сократимость левого желудочка и увеличивает частоту сердечных сокращений. При наличии хронических заболеваний сердца эти дополнительные эффекты, опосредованные анемией, способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений [7].

У пациентов с АГ и сопутствующей анемией чаще, чем в общей популяции, регистрируют более высокие значения среднесуточного, ночного систолического АД и недостаточное снижение



последнего. У пациентов с анемией также прослеживается тенденция к увеличению среднесуточных значений диастолического АД [8]. У пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка с сопутствующим снижением уровня гемоглобина наблюдается увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения [9]. Доказана роль дефицита железа как независимого фактора риска неблагоприятного прогноза при ФП у лиц пожилого и старческого возраста, а также повышенной смертности пациентов с ФП при уровне сатурации трансферрина < 20% и концентрации железа в сыворотке крови  $\leq 13$  мкмоль/л [10–12].

В рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХСН американские и европейские эксперты отмечают, что ЖДА не только усиливает симптомы ХСН, ухудшает качество жизни пациентов, снижает толерантность к физической нагрузке, может являться причиной развития острой декомпенсации ХСН и увеличения частоты госпитализаций, но и является независимым негативным предиктором [13]. Риск смерти при ХСН у больных с ЖДА в два раза выше, чем без нее, даже при учете дополнительных переменных: почечная дисфункция, тяжесть ХСН и др. [14]. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка сочетание сердечной, почечной недостаточности и ЖДА некоторые исследователи называют смертельной комбинацией [15]. ЖДА способствует нарушению систолической и диастолической функции миокарда, что сопровождается прогрессированием ХСН в виде утяжеления ФК и стремительного нарушения функции почек [16]. Негативное влияние на прогноз при ХСН может оказывать латентный дефицит железа [17], что делает целесообразным определение его маркеров у всех пациентов с ХСН.

Таким образом, исключение пациенток с ЖДА и сопутствующими ССЗ из нашего рандомизированного исследования по оценке эффективности препарата трехвалентного железа обусловлено следующими факторами.

Во-первых, конфликтом интерпретации конечных точек. Основной целью нашего будущего исследования является оценка эффективности препарата железа, в том числе нормализации уровня гемоглобина и улучшения качества жизни. Такие симптомы, как одышка, утомляемость, сердцебиение, головные боли, боли в груди, являются ключевыми точками для опросников качества жизни (например, SF-36). У пациентов с неконтролируемой АГ, ФП, ИБС и ХСН эти симптомы в значительной степени обусловлены самой кардиологической патологией [18]. Улучшение показателей на фоне терапии железом могло быть нивелировано прогрессированием сердечной недостаточности, плохим контролем АД или учащением

пароксизмов ФП, что сделало бы невозможной адекватную оценку причинно-следственных связей между терапией и клиническим статусом пациентов.

Во-вторых, вопросами безопасности проводимой фармакотерапии. Инфузии препаратов железа, а в некоторых случаях и пероральный прием, могут вызывать гемодинамические сдвиги и провоцировать аритмии [19]. Включение пациентов с нестабильной гемодинамикой и лабильной АГ в исследование создавало бы определенные риски для их здоровья. Кроме того, необходимость частой коррекции кардиологической терапии у таких пациентов являлась бы дополнительным фактором, требующим особого внимания.

В-третьих, влиянием на объективные параметры. ХСН и воспаление, ассоциированное с кардиологической патологией, могут сами по себе влиять на метаболизм железа и уровень сывороточного ферритина, вызывая феномен функционального дефицита железа [20]. Это могло бы исказить лабораторные результаты и затруднить выделение «чистого» эффекта терапии.

Необходимо признать также, что исключение таких пациентов ограничивает экстраполяцию результатов исследования на общую популяцию больных ЖДА, которая в реальной клинической практике часто является поли- и коморбидной. Это подчеркивает необходимость проведения специальных, таргетированных исследований с адаптированными протоколами для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Как показало исследование, профиль пациенток с ЖДА в амбулаторных условиях представлен преимущественно небеременными женщинами в возрасте 40–48 лет. Данная возрастная группа одновременно входит в группу риска по развитию кардиоваскулярной патологии, что требует повышенного внимания к скринингу как анемии, так и ССЗ. Начало заболеваний, формирующих полиморбидность и их хронизацию, приходится преимущественно на средний возраст, но результат их суммарного накопления начинает проявляться именно в пожилом возрасте [21]. Взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз.

Крайне важно, что среди клинических проявлений вероятно доминирование неспецифических симптомов, таких как слабость, утомляемость, тахикардия и головокружение, которые можно ошибочно интерпретировать как проявления ИБС, особенно у женщин. Своевременное диагностирование у пациенток с ЖДА сопутствующего заболевания сердечно-сосудистой системы, а также углубленное обследование больных ССЗ на наличие железодефицитного состояния улучшает прогноз и качество жизни данных категорий пациентов.



Вызывает озабоченность факт недостаточного назначения и выполнения инструментальных исследований для определения этиологии ЖДА: УЗИ органов малого таза, ЭГДС, колоноскопии. Также можно отметить недостаточность углубленного кардиологического обследования. Несмотря на регистрацию ЭКГ у всех пациенток, таким методом, как эхокардиография и холтеровское мониторирование ЭКГ, не уделялось должного внимания, хотя с их помощью можно было выявить скрытую гипертрофию миокарда левого желудочка, нарушения ритма или ишемию миокарда, ассоциированные с анемией.

При анализе лекарственных назначений зафиксировано назначение препаратов железа всем пациенткам. Фармакотерапию преимущественно проводили пероральными препаратами железа. Наиболее часто использовали препараты, содержащие соединения двухвалентного ( $Fe^{2+}$ ) железа. Для кардиологических пациентов, особенно с сопутствующими заболеваниями ЖКТ или ХСН, важное значение имеет выбор препарата железа. Парентеральные препараты следует назначать пациентам с непереносимостью пероральных форм, нарушением всасывания или при необходимости быстрой коррекции дефицита, например, при тяжелой ХСН.

### Заключение

Сочетание ЖДА и ССЗ является актуальной проблемой современной медицины, поскольку анемия коррелирует с ухудшением прогнозов у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Пациенты кардиологического профиля нуждаются в своевременной диагностике и лечении анемического синдрома. В каждой конкретной клинической ситуации требуется адекватная коррекция выявленных отклонений с помощью железосодержащих препаратов. Остается открытым вопрос индивидуальной терапии анемии при длительно протекающем ССЗ.

Когорта из 33 пациентов, исключенных из исследования по оценке эффективности препарата трехвалентного железа вследствие наличия сопутствующих ССЗ, представляет собой клинически значимую подгруппу с перекрывающейся симптоматикой, где дифференциальная диагностика ведущего патогенетического звена крайне затруднена. Строгое соблюдение критериев включения и исключения является методологически оправданным и необходимым условием для обеспечения валидности, воспроизводимости и безопасности современных рандомизированных исследований. Полученные данные указывают на актуальность разработки отдельных исследовательских программ, сфокусированных на ведении пациентов с ЖДА и тяжелой коморбидной кардиологической патологией. До получения результатов крупных исследований лучшим подходом остается применение пероральных препаратов железа у пациентов с легкой и умеренной ЖДА, а у больных с тяжелой анемией – комбинации внутривенного железа и препаратов эритропоэтина, что позволит уменьшить дозу и снизить частоту побочных эффектов. ☺

### Литература

1. Трухан Д.И., Юрнев Г.Л., Чусова Н.А. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Терапия*. 2019; 1: 172–181.
2. Weyand A., Chaitoff A., Freed G., et al. Prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia in US females aged 12–21 years, 2003–2020. *JAMA*. 2023; 329 (24): 2191–2193.
3. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017; 92 (10): 1068–1078.
4. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Юн В.Л. и др. Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинский совет*. 2020; 14: 70–78.
5. von Haehling S., Jankowska E., van Veldhuisen D., et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (11): 659–669.
6. Pasricha S., Tye-Din J., Muckenthaler M., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 233–248.
7. Сидорук С.П., Петрова Е.Б., Митьковская Н.П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017; 1 (1): 38–45.
8. Marketou M., Patrianakos A., Parthenakis F., et al. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *Int. J. Cardiol.* 2010; 142 (1): 95–96.
9. Smebye M.L., Iversen E.K., Høiegggen A., et al. Effect of hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy (from the LIFE study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (5): 855–859.
10. Sharma S., Gage B.F., Deych E., Rich M.W. Anemia: an independent predictor of death and hospitalizations among elderly patients with atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2009; 157 (6): 1057–1063.
11. Hanna-Rivero N., Tu S.J., Elliott A.D., et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022; 22 (1): 204.



12. Mohamed A.A., Christensen D.M., Mohammad M., et al. Prognostic implications of iron deficiency in patients with atrial fibrillation, with and without chronic heart failure. *Heart*. 2025; 111 (13): 609–617.
13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/156\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/156_2) (дата обращения: 30.01.2025).
14. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1872–1880.
15. Scrutinio D., Passantino A., Santoro D., Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (1): 61–70.
16. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019; 2 (157): 31–36.
17. Демьяненко Н.Ю., Богданов А.Н., Качнов В.А. и др. Взаимосвязь латентного дефицита железа и анемического синдрома при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд терапевта. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2025; 20 (1): 103–108.
18. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
19. Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010; 2010: 338–347.
20. Graham F.J., Masini G., Lakhal-Littleton S., et al. Iron deficiency in cardiovascular disease – diagnosis, clinical implications, and future directions. *Circ. J.* 2025; Jun 13. Epub ahead of print.
21. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. и др. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология*. 2015; 16 (3): 83–90.

## Features of Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Polymorbid Patients with Cardiovascular Pathology in Outpatient Practice

A.E. Pakhomova, E.V. Shikh, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS, J.M. Sizova, PhD, Prof., V.L. Zakharova, PhD, Ass. Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Angelina E. Pakhomova, [pakhomova1998@rambler.ru](mailto:pakhomova1998@rambler.ru)

*In outpatient practice, 80–95% of all cases of anemia are due to iron deficiency anemia (IDA). At the same time, IDA serves as an independent risk factor for the development and adverse outcomes of cardiovascular diseases (CVD), worsening exercise tolerance, contributing to the development of myocardial ischemia, and the progression of heart failure.*

**Aim.** *Analysis of the features of diagnosis and management of polymorbid patients with CVD and IDA in outpatient practice.*

**Material and methods.** *The formation of a representative and homogeneous sample is a critically important stage in clinical studies of iron deficiency anemia (IDA), which is often associated with cardiovascular diseases (CVD). For this reason, during the screening for a prospective randomized study of a trivalent iron drug, 33 (33.7%) of the 98 selected candidates observed on an outpatient basis with a diagnosis of IDA were excluded due to the presence of concomitant cardiovascular pathology. This article presents an analysis of this cohort of patients: an analysis of clinical and anamnestic data, laboratory and diagnostic parameters, the nature and results of therapy with iron-containing drugs.*

**Results.** *All 33 excluded patients (women, mean age  $48.2 \pm 8.5$  years) had documented hypertension (Hb level  $< 110$  g/l, ferritin  $< 30$  mcg/l). The key reasons for exclusion were hypertension, clinically significant cardiac arrhythmias, primarily atrial fibrillation, coronary artery disease, and chronic heart failure. The dominant complaints (severe asthenia, shortness of breath with low exertion, and palpitations) were of a combined hematological and cardiac nature.*

**Conclusion.** *Patients with severe comorbid cardiological pathology represent a clinically complex subgroup, the exclusion of which from studies on the treatment of IDA is methodologically justified. This minimizes the conflict of interpretation of endpoints, ensures the safety of participants and increases the validity of the study, but raises the question of the need for special studies for this category of patients.*

**Keywords:** *iron deficiency anemia, cardiovascular diseases, polymorbidity, arterial hypertension, chronic heart failure*



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# 2026

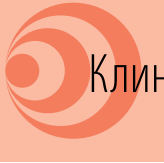
## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

24–26 сентября

г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2  
(Международный выставочный центр  
«Екатеринбург-Экспо»)

[scardio.ru](http://scardio.ru)





<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы

# Эффективность стандартизированного подхода к коррекции дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией: проспективное исследование

И.М. Хапохов<sup>1, 2</sup>, Н.А. Анисимов<sup>1, 2</sup>, В.В. Дятловский<sup>1, 2</sup>,  
М.В. Макаровская, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Рязанов А.С., д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Хапохов И.М., Анисимов Н.А., Дятловский В.В. и др. Эффективность стандартизированного подхода к коррекции дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией: проспективное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-16-23

**Цель.** Оценить эффективность стандартизированного пошагового алгоритма коррекции гиполлипидемической терапии у пациентов с артериальной гипертензией, исходно не достигавших целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование, включавшее 200 пациентов 60–90 лет с артериальной гипертензией без инфаркта миокарда, инсульта и хронической сердечной недостаточности в анамнезе, исходно не достигавших целевых уровней ХС ЛНП. Применялся стандартизированный алгоритм интенсификации терапии, включавший инициацию или титрацию статинов, добавление эзетимиба, бемпедоевой кислоты, фенофибрата при гипертриглицеридемии и коррекцию терапии при непереносимости. Контроль проводился через шесть и 12 недель. Статистический анализ включал критерии Макнемара, Уилкоксона,  $\chi^2$  Пирсона, U-критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, увеличилась с 0 до 90% ( $p < 0,001$ ). Медиана ХС ЛНП снизилась с 3,3 (2,6; 4,0) до 1,5 (1,2; 1,9) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с уровнем триглицеридов  $< 1,7$  ммоль/л увеличилась с 67 до 94% ( $p < 0,001$ ). Ключевым фактором успешной коррекции явилась высокая приверженность терапии (98,8% против 40%,  $p < 0,001$ ). Нежелательные явления носили легкий и транзиторный характер, серьезных осложнений не зарегистрировано.

**Заключение.** Стандартизированный пошаговый алгоритм интенсификации гиполлипидемической терапии в амбулаторной практике позволяет достичь целевых уровней ХС ЛНП у подавляющего большинства пациентов с артериальной гипертензией. Последовательная реализация существующих рекомендаций, контроль приверженности и рациональное использование комбинированной терапии являются ключевыми факторами преодоления терапевтического разрыва.

**Ключевые слова:** дислипидемия, артериальная гипертензия, ХС ЛНП, эзетимиб, бемпедоевая кислота, гипертриглицеридемия

## Введение

Дислипидемия является ведущим модифицируемым фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Многочисленные эпидемиологические исследования и рандомизированные

клинические испытания убедительно доказали причинно-следственную связь между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и других сосудистых катастроф [1, 2].



Несмотря на впечатляющий прогресс в фармакотерапии за последние десятилетия, в реальной амбулаторной практике сохраняется глубокий разрыв между клиническими рекомендациями и достигнутыми результатами – феномен, известный как терапевтический разрыв [3].

В Российской Федерации ситуация приобретает особую остроту. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ-3, распространенность гиперхолестеринемии среди взрослого населения достигает 58,8%, повышенного уровня ХС ЛНП – 68,0%, однако охват гиполипидемической терапией не превышает 7,6% [4]. Даже среди пациентов, уже перенесших сердечно-сосудистые события, целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л достигается менее чем у 20% [5].

Основными причинами сложившейся ситуации являются инерция клинического мышления, низкая приверженность пациентов лечению, недостаточное использование комбинированной терапии и ограниченная доступность инновационных препаратов [6, 7]. При этом особого внимания заслуживают пациенты с артериальной гипертензией (АГ), не имеющие в анамнезе инфарктов, инсультов или хронической сердечной недостаточности. Несмотря на отсутствие документированных сосудистых событий, многие из них относятся к категориям высокого и очень высокого риска из-за совокупности факторов: возраста, уровня артериального давления, наличия сахарного диабета, хронической болезни почек, курения и собственно дислипидемии. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями установлен строгий целевой уровень ХС ЛНП: для пациентов очень высокого риска – менее 1,4 ммоль/л и снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, для пациентов в группе высокого риска – менее 1,8 ммоль/л и снижение не менее чем на 50% от исходного уровня [8, 9].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности стандартизированного пошагового алгоритма коррекции гиполипидемической терапии у пациентов с АГ, исходно не достигавших целевых уровней ХС ЛНП, в условиях реальной клинической практики.

### Современные подходы к коррекции дислипидемий

Современная стратегия лечения дислипидемий основывается на стратификации сердечно-сосудистого риска и последовательном применении гиполипидемических препаратов с различными, но взаимодополняющими механизмами действия. Основой терапии остаются статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), которые не только снижают синтез холестерина в гепатоцитах, но и повышают экспрессию рецепторов ЛНП, обеспечивая значительное снижение уровня ХС ЛНП [10]. Дополнительными преимуществами статинов являются их плеiotропные эффекты: противовоспалительное действие, улучшение функции эндотелия и стабилизация атеросклеротической бляшки [11].

Для практического применения важно понимать дозозависимый эффект различных статинов. Существует так называемое правило 6%: каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП примерно на 6%. Это правило позволяет врачу прогнозировать эффект от увеличения дозы и принимать обоснованные решения о необходимости добавления других препаратов, когда потенциал статина исчерпан. Эффективность различных статинов в зависимости от дозы представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, розувастатин и аторвастатин обладают наиболее выраженным дозозависимым эффектом и позволяют достичь целевых уровней ХС ЛНП у большинства пациентов уже в средних дозах. Переход от умеренной к высокой интенсивности терапии (удвоение дозы) дает дополнительное снижение ХС ЛНП на 5–7%, что полностью соответствует правилу 6%. Когда потенциал статина исчерпан или его увеличение невозможно из-за непереносимости, следующим шагом становится добавление препаратов с иным механизмом действия.

Эзетимиб, селективно ингибирующий всасывание холестерина в тонком кишечнике, обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 15–25% независимо от дозы статина и является стандартным компонентом комбинированной терапии второй линии [13]. При сохраняющемся недостижении цели или развитии непереносимости статинов рассматривается вопрос о назначении бемпедоевой кислоты – первого представителя класса ингибиторов аденозинтрифосфат-цитратлиазы, обеспечивающего дополнительное снижение ХС ЛНП на 17–28% и обладающего благоприятным профилем безопасности благодаря отсутствию метаболизма системой цитохрома P450. Следует отметить, что бемпедоевая кислота включена в совместные рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества

Таблица 1. Сравнительная эффективность статинов в снижении ХС ЛНП (правило 6%) [10, 12]

Препарат	Доза, мг	Снижение ХС ЛНП, %	Интенсивность терапии
Аторвастатин	10	37	Умеренная
	20	43	Умеренная
	40	48	Высокая
	80	55	Высокая
Розувастатин	5	38	Умеренная
	10	43	Умеренная
	20	48	Высокая
	40	55	Высокая
Симвастатин	20	35	Умеренная
	40	41	Умеренная
	80	47	Высокая*
Питавастатин	1	31	Низкая
	2	38	Умеренная
	4	46	Умеренная

\* Применение симвастатина в дозе 80 мг ограничено из-за повышенного риска миопатии.



**Таблица 2. Исходная характеристика пациентов (n = 200)**

Показатель	Значение
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	71 (65; 77)
Мужчины, n (%)	96 (48)
Женщины, n (%)	104 (52)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	41 (20,5)
Преиадиабет, n (%)	51 (25,5)
Аритмии, n (%)	40 (20)
Хроническая болезнь почек, n (%)	84 (42)
Курение, n (%)	62 (31)
ХС ЛНП исходно, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,3 (2,6; 4,0)
Уровень ТГ исходно, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,5 (1,3; 1,8)
Получают статины исходно, n (%)	122 (61)
Получают антигипертензивную терапию, n (%)	181 (90,5)

**Таблица 3. Алгоритм коррекции гиполипидемической терапии**

Этап	Категория пациентов	Действие
1	Не получают статины, n = 78	Инициация приема статина (розувастатин, 10–20 мг, или аторвастатин, 20–40 мг)
2	Получают статины, n = 122	Увеличение дозы до максимально переносимой + добавление эзетимиба, 10 мг
3	Уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, n = 66	Добавление фенофибрата, 145 мг
4	Не достигли цели по уровню ХС ЛНП после этапов 1–2	Добавление бемпедоевой кислоты, 180 мг
5	Непереносимость статинов	Замена препарата
6	Резистентность после всех этапов	Направление на консультацию для назначения ингибиторов PCSK9

Примечание. PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2025 г. как препарат для лечения пациентов с непереносимостью статинов или при недостаточной эффективности комбинированной терапии, однако в российских клинических рекомендациях 2024 г. данный препарат отсутствует, его применение в рамках настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом, лечение проводилось после подписания пациентами информированного согласия с разъяснением особенностей терапии [14]. Отдельного внимания заслуживает коррекция гипертриглицеридемии, которая часто сопутствует повышению ХС ЛНП у пациентов с метаболическими нарушениями. Фенофибрат, активируя ядерные рецепторы PPAR- $\alpha$ , снижает уровень триглицеридов (ТГ) на 30–50% и умеренно повышает ХС липопротеидов высокой плотности, что обосновывает его применение при смешанной дислипидемии с высоким сердечно-сосудистым риском [15]. Реализация эффективных терапевтических стратегий в реальной клинической практике сталкивается с рядом препятствий. Инерция клинического мышления проявляется в назначении неоптимальных доз статинов, отсутствии своевременного контроля эффективности и недостаточном использовании комбинированной терапии [7]. Низкая приверженность лечению пациентов обусловлена отсутствием симптоматики заболевания,

страхом побочных эффектов и сложностью режимов лечения [16]. Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы, встречающиеся у 5–10% пациентов, требуют индивидуального подхода, включающего смену препарата (например, переход на питавастатин, обладающий минимальным лекарственным взаимодействием, или на гидрофильный статин при использовании липофильного), снижение дозы с добавлением эзетимиба или назначение альтернативных препаратов [17]. Организационные и экономические барьеры, включая ограниченную доступность инновационных препаратов в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) и сложность процедур их назначения, дополняют картину системных проблем [18].

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование, включавшее 200 пациентов с АГ, исходно не достигших целевых уровней ХС ЛНП. Все пациенты не имели в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, операций на сосудах и сердце, а также хронической сердечной недостаточности.

### Критерии включения и исключения

Критериями включения были: возраст 60–90 лет, верифицированный диагноз АГ, отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛНП ( $< 1,4$  ммоль/л для пациентов очень высокого риска,  $< 1,8$  ммоль/л для пациентов высокого риска) на момент включения, подписанное информированное согласие. Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее одного года, невозможность соблюдать протокол исследования, участие в других клинических исследованиях.

### Характеристика исходной когорты

В исследование включено 200 пациентов. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

### Категории риска

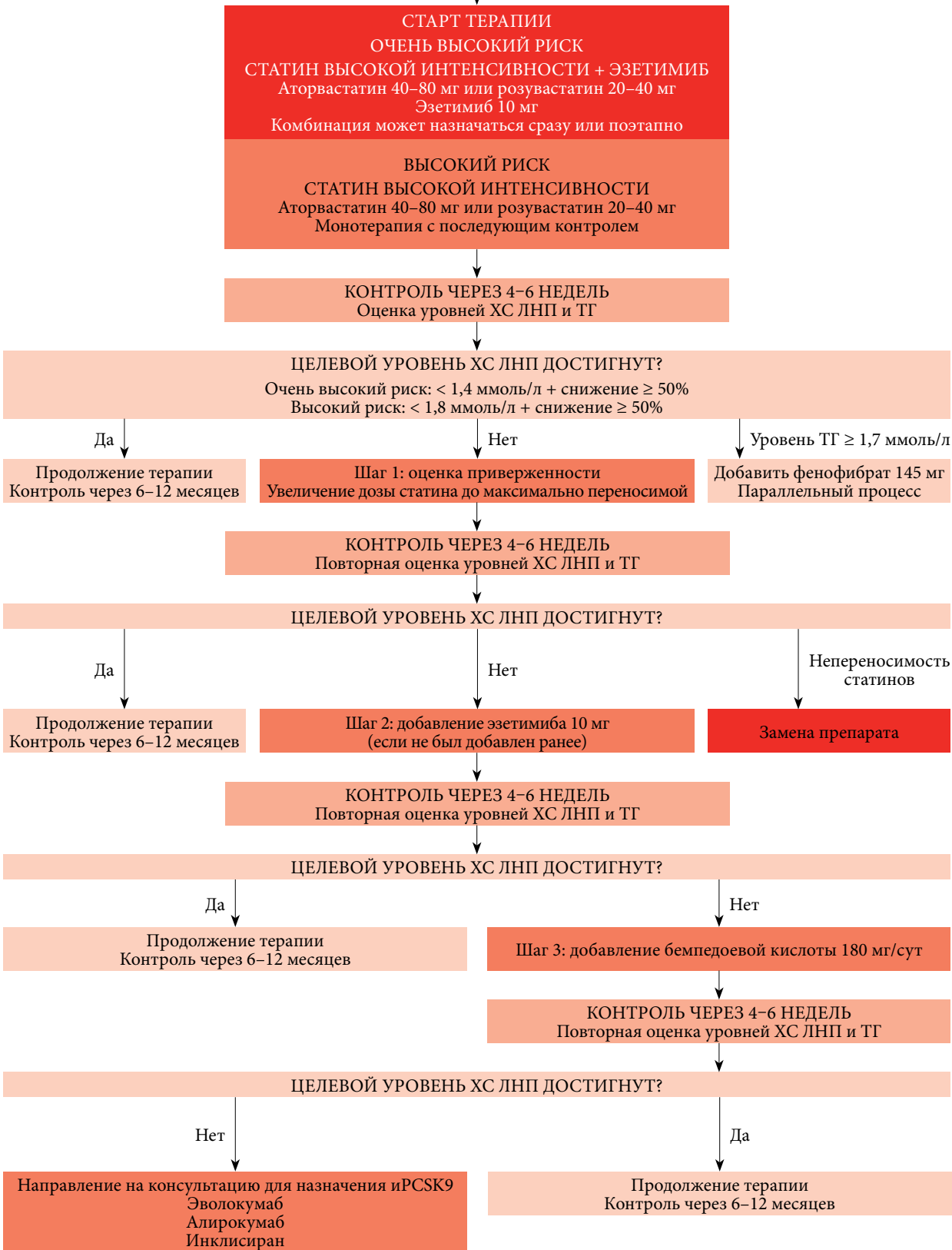
На основании клинических рекомендаций проведена стратификация пациентов по категориям сердечно-сосудистого риска. К категории очень высокого риска отнесены 30 пациентов (15%) с наличием сахарного диабета и поражением органов-мишеней, тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или уровнем ХС ЛНП  $> 4,9$  ммоль/л. К категории высокого риска отнесены 94 пациента (47%) с сахарным диабетом без поражения органов-мишеней, умеренной ХБП или совокупностью факторов риска, соответствующих высокому риску по шкале SCORE2. Остальные 76 пациентов (38%) отнесены к категориям умеренного и низкого риска.

### Алгоритм коррекции терапии

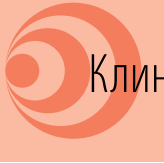
Всем пациентам проведена поэтапная коррекция гиполипидемической терапии согласно разработанному алгоритму, представленному в табл. 3 и схематично изображенному на рисунке.



Алгоритм коррекции гиполипидемической терапии для пациентов с установленной категорией риска



Поэтапная коррекция гиполипидемической терапии



**Таблица 4. Динамика достижения целевого уровня ХС ЛНП на этапах коррекции, n = 200**

Этап	Действие	n (%)	Достигли цели на этапе, n (%)	Кумулятивное достижение цели, n (%)	p*
0	Исходный уровень	200 (100)	0	0	–
1	Инициация терапии у нелеченых	78 (39)	42 (21)	42 (21)	< 0,001
2	Увеличение дозы/ добавление эзетимиба	122 (61)	58 (29)	100 (50)	< 0,001
3	Добавление бемпедоевой кислоты	50 (25)	40 (20)	140 (70)	< 0,001
4	Замена препарата при непереносимости	12 (6)	8 (4)	148 (74)	0,008
5	Повторная оценка через 12 недель	192**	32 (16)	180 (90)	< 0,001
6	Направление на иPCSK9	12 (6)	–	–	–
7	Отказ от терапии	8 (4)	–	–	–

\* Критерий Макнемара (сравнение доли достигших цели с предыдущим этапом);

\*\* 192 = 200 – 8 отказавшихся.

**Таблица 5. Динамика уровней ХС ЛНП и триглицеридов на фоне коррекции терапии**

Показатель	Исходно, n = 200	После коррекции, n = 192	p*
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)	3,3 (2,6; 4,0)	1,5 (1,2; 1,9)	< 0,001
Уровень ТГ, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)	1,5 (1,3; 1,8)	1,2 (1,0; 1,4)	< 0,001

\* Критерий Уилкоксона для связанных выборок.

**Таблица 6. Коррекция гипертриглицеридемии, n = 66**

Показатель	Значение
Получили фенофибрат, n (%)	58 (88)
Достигли целевого уровня ТГ на фоне приема фенофибрата, n (%)	52 (90)
Потребовали дополнительной коррекции (диета, образ жизни), n (%)	14 (21)
Сохранялось повышение ТГ после всех вмешательств, n (%)	5 (7,6)

**Таблица 7. Динамика достижения целевого уровня триглицеридов (< 1,7 ммоль/л)**

Показатель	Исходно, n = 200	После коррекции, n = 192	p*
Достигли цели по ТГ, n (%)	134 (67)	181 (94,3)	< 0,001

\* Критерий Макнемара.

**Таблица 8. Факторы, ассоциированные с достижением целевого уровня ХС ЛНП**

Показатель	Достигли цели, n = 180	Не достигли цели, n = 20	Статистический критерий	p
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	70 (64; 76)	76 (71; 82)	U-критерий	0,008
Исходный ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)	3,2 (2,5; 3,8)	4,1 (3,5; 4,8)	U-критерий	0,002
Пол, n (%):			$\chi^2$	0,042
■ мужчины	82 (85,4)	14 (14,6)		
■ женщины	98 (94,2)	6 (5,8)		
Сахарный диабет, n (%):			$\chi^2$	0,156
■ есть	35 (85,4)	6 (14,6)		
■ нет	145 (91,2)	14 (8,8)		
Исходный уровень ТГ, n (%):			$\chi^2$	0,031
■ ТГ < 1,7 ммоль/л	126 (94)	8 (6)		
■ ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	54 (82)	12 (18)		
Непереносимость статинов, n (%):			точный Фишера	0,020
■ была	8 (66,7)	4 (33,3)		
■ не было	172 (91,5)	16 (8,5)		
Приверженность терапии, n (%):			$\chi^2$	< 0,001
■ высокая	168 (98,8)	2 (1,2)		
■ низкая	12 (40)	18 (60)		

Промежуточный контроль эффективности проводился через шесть недель от начала коррекции, финальный – через 12 недель. Целевыми показателями были: для пациентов очень высокого риска – уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного уровня, для пациентов высокого риска – уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного уровня, для всех пациентов – уровень ТГ < 1,7 ммоль/л.

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.12.2. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (Q1; Q3)). Для сравнения долей до и после коррекции применялся критерий Макнемара, для сравнения уровней липидов – критерий Уилкоксона. Для сравнения подгрупп использовались U-критерий Манна – Уитни, критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Динамика достижения целевых уровней ХС ЛНП

Применение стандартизированного пошагового алгоритма позволило увеличить долю пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, с 0 до 90% ( $p < 0,001$ ). Динамика достижения цели на различных этапах коррекции представлена в табл. 4.

После первого этапа (инициация приема статинов у нелеченых) цели достигли 42 (21%) человека, после второго этапа (увеличение дозы и добавление эзетимиба) – еще 58 (29%) человек, что составило в совокупности 100 (50%) пациентов. Добавление бемпедоевой кислоты позволило достичь цели еще 40 (20%) пациентам, восьми (4%) потребовалась замена препарата из-за возникновения непереносимости. Финальная оценка через 12 недель выявила достижение цели еще у 32 (16%) человек, в результате чего общее число пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, составило 180 (90%).

### Динамика уровней ХС ЛНП и триглицеридов

Медиана уровня ХС ЛНП в общей когорте снизилась с 3,3 (2,6; 4,0) ммоль/л исходно до 1,5 (1,2; 1,9) ммоль/л после завершения исследования ( $p < 0,001$ ). Медиана уровня ТГ снизилась с 1,5 (1,3; 1,8) до 1,2 (1,0; 1,4) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Динамика уровней липидов представлена в табл. 5.

### Коррекция гипертриглицеридемии

Исходно повышенный уровень ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л) зафиксирован у 66 (33%) пациентов. Результаты коррекции гипертриглицеридемии представлены в табл. 6. Доля пациентов с целевым уровнем ТГ в общей когорте увеличилась с 67% исходно до 94% после завершения исследования ( $p < 0,001$ ), что отражено в табл. 7.

### Факторы, ассоциированные с успешной коррекцией

Анализ факторов, ассоциированных с достижением целевого уровня ХС ЛНП, представлен в табл. 8.



Таблица 9. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии, n = 200

Показатель	n (%)	Исход
Мышечные симптомы (миалгии)	12 (6)	Транзиторные, легкой степени; разрешились самостоятельно или после коррекции терапии
Диспепсические явления	8 (4)	Легкая тошнота, дискомфорт в эпигастрии; купировались самостоятельно
Повышение трансаминаз (АЛТ/АСТ) > 3 ВГН	0	Не зарегистрировано
Повышение КФК > 5 ВГН	0	Не зарегистрировано
Аллергические реакции	2 (1)	Легкая кожная сыпь, не потребовавшая отмены терапии
Побочные эффекты фенофибрата	4 (2)	Транзиторное повышение трансаминаз (< 3 ВГН), диспепсия; не потребовали отмены препарата
Серьезные нежелательные явления	0	Отсутствуют
Отказ от терапии в процессе исследования	8 (4)	Связан с личными мотивами пациентов

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; КФК – креатинфосфокиназа.

Пациенты, достигшие целевого уровня ХС ЛНП, были значимо моложе по сравнению с не достигшими цели (70 (64; 76) против 76 (71; 82) лет,  $p = 0,008$ ). У них был более низкий исходный уровень ХС ЛНП (3,2 (2,5; 3,8) против 4,1 (3,5; 4,8) ммоль/л,  $p = 0,002$ ). Женщины достигали цели чаще мужчин (94 против 85%,  $p = 0,042$ ). Пациенты с исходным уровнем ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л реже достигали целевого уровня ХС ЛНП по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТГ (82 против 94%,  $p = 0,031$ ). Наличие непереносимости статинов ассоциировалось с более низкой частотой успеха (67 против 92%,  $p = 0,020$ ). Ключевым фактором успеха была высокая приверженность терапии: среди пациентов с высокой приверженностью цели достигли 98,8%, тогда как среди пациентов с низкой приверженностью – только 40% ( $p < 0,001$ ). Наличие сахарного диабета не оказывало значимого влияния на достижение цели ( $p = 0,156$ ).

#### Безопасность и переносимость

За весь период наблюдения (12 недель) клинически значимых нежелательных явлений, требующих госпитализации или отмены терапии, зафиксировано не было. Все зарегистрированные побочные эффекты носили транзиторный характер и не требовали дополнительного медицинского вмешательства. Данные о безопасности представлены в табл. 9.

Таким образом, отмечены:

- отсутствие серьезных нежелательных явлений – за весь период наблюдения не зарегистрировано случаев рабдомиолиза, гепатотоксичности или других состояний, требующих госпитализации;
- хорошая переносимость комбинированной терапии – добавление эзетимиба, бемпедоевой кислоты и фенофибрата к статинам не приводило к увеличению частоты побочных эффектов;

- низкая частота отказов от терапии – лишь 4% пациентов отказались от продолжения лечения, и эти отказы были связаны с личными мотивами, а не с побочными эффектами;
- благоприятный профиль безопасности фенофибрата – из 58 пациентов, получавших фенофибрат, лишь у 4 (2%) отмечены транзиторные побочные эффекты, не потребовавшие отмены препарата.

#### Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность стандартизованного пошагового подхода к коррекции дислипидемии у пациентов с АГ. Достижение целевого уровня ХС ЛНП у 90% пациентов существенно превосходит показатели, фиксируемые в наблюдательных исследованиях, где целевого уровня достигают не более 20–30% пациентов высокого риска [5, 19]. Полученные результаты сопоставимы с эффективностью контролируемых клинических исследований и подтверждают, что ключевым фактором успеха является не столько доступ к инновационным препаратам, сколько последовательная реализация существующих алгоритмов лечения.

Особого внимания заслуживает высокая эффективность коррекции гипертриглицеридемии: увеличение доли пациентов с целевым уровнем ТГ до 94% и достижение целевого показателя у 90%, получавших фенофибрат. Это подтверждает целесообразность активного выявления и коррекции гипертриглицеридемии у пациентов высокого риска, особенно учитывая роль богатых ТГ липопротеинов в формировании остаточного сердечно-сосудистого риска [15].

Частота ассоциированных с приемом статина мышечных симптомов (6%) соответствует литературным данным [17]. Важно отметить, что замена препарата позволила сохранить приверженность терапии



у большинства пациентов и достичь целевых уровней у 8 из 12 пациентов с непереносимостью. Это подтверждает целесообразность индивидуализации выбора статина с учетом профиля безопасности и лекарственных взаимодействий.

Низкая частота отказов от лечения (4%) и назначений иPCSK9 (6%) свидетельствует о достаточности предложенного алгоритма для подавляющего большинства пациентов. Это имеет важное практическое значение, учитывая организационные и экономические ограничения при назначении инновационных препаратов в системе ОМС [18].

При анализе факторов, ассоциированных с успешной коррекцией, выявлена ключевая роль приверженности терапии. Пациенты с высокой приверженностью достигали цели практически в 100% случаев, тогда как при низкой приверженности эффективность составила лишь 40%. Это подчеркивает необходимость активной работы с пациентами, включая разъяснение целей лечения, контроль регулярности приема препаратов и использование инструментов, повышающих приверженность [16].

Полученные данные демонстрируют наличие взаимосвязи между исходным уровнем ТГ и достижением целевого уровня ХС ЛНП. Причины этой взаимосвязи могут быть связаны с метаболическими нарушениями, характерными для данной группы пациентов, и нуждаются в уточнении в ходе последующих исследований. Более низкая эффективность лечения у пациентов старшего возраста и с высоким исходным уровнем ХС ЛНП указывает на необходимость особенно активной тактики в этих группах с самого начала лечения.

К ограничениям настоящей работы относятся отсутствие контрольной группы, относительно небольшой срок наблюдения (12 недель) и локальный характер выборки. Вместе с тем проспективный дизайн и использование строгих статистических методов позволяют рассматривать полученные результаты как надежное обоснование эффективности предложенного алгоритма.

## Заключение

Применение стандартизированного пошагового алгоритма интенсификации гиполипидемической терапии, включающего последовательное назначение статинов, эзетимиба, бемпедоевой кислоты, фенофибрата при гипертриглицеридемии и коррекцию терапии при непереносимости, позволило достичь целевого уровня ХС ЛНП у 90% пациентов, исходно не достигавших целевых показателей. Доля пациентов с контролируемым уровнем ТГ возросла до 94%. Частота статин-ассоциированных мышечных симптомов составила 6%, отказов от терапии – 4%, потребность в назначении иPCSK9 – 6%. Ключевыми факторами успеха были молодой возраст, более низкий исходный уровень ХС ЛНП, нормальный уровень ТГ, женский пол, отсутствие непереносимости статинов и, наиболее значимо, высокая приверженность терапии. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

## Литература

1. Mach F, Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2025; 46 (42): 4359–4378.
2. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (24): 2313–2330.
3. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 29: 100624.
4. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8S): 3791.
5. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2023; 4 (53): 27–34.
6. Bytyçi I., Penson P.E., Mikhailidis D.P., et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (34): 3213–3223.
7. Сумароков А.Б. Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению врачебных рекомендаций. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 511–516.
8. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (5): 5471.
9. Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Полякова О.В., Ахундова Х.Р. Обновление рекомендаций ESC/EAS 2025 года по ведению пациентов с дислипидемиями. *Эффективная фармакотерапия.* 2025; 21 (34): 6–16.



10. Ray K.K., Troquay R.P.T., Visseren F.L.J., et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (2): 109–119.
11. Xing Y., Lin X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. *J. Adv. Res.* 2025; 71: 317–335.
12. Khan S.U., Yedlapati S.H., Lone A.N., et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2022; 377: e069116.
13. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (15): 1353–1364.
14. Бубнова М.Г., Ежов М.В., Аронов Д.М. и др. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). *Российский кардиологический журнал.* 2025; 30 (5): 6364.
15. 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.
16. Burnier M., Polychronopoulou E., Wuerzner G. Hypertension and drug adherence in the elderly. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 49.
17. Meza-Contreras A., Wenczenovicz C., Ruiz-Arellanos K., et al. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine.* 2023; 79 (3): 430–436.
18. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатъева В.И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (9): 5521.
19. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., et al. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021; 28 (11): 1279–1289.

### Efficacy of a Standardized Approach to Dyslipidemia Correction in Patients with Arterial Hypertension: A Prospective Study

I.M. Khapokhov<sup>1,2</sup>, N.A. Anisimov<sup>1,2</sup>, V.V. Dyatlovsky<sup>1,2</sup>, M.V. Makarovskaya, PhD<sup>1,2</sup>, A.S. Ryazanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

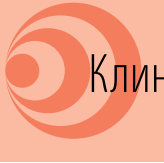
**Aim.** To evaluate the effectiveness of a standardized stepwise algorithm for adjusting lipid-lowering therapy in patients with arterial hypertension who were initially below target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in a real-world clinical setting.

**Material and methods.** A prospective, non-randomized cohort study was conducted. This study included 200 patients aged 60–90 years with arterial hypertension and no history of myocardial infarction, stroke, or chronic heart failure who were initially below target LDL-C levels. A standardized therapy intensification algorithm was used, including initiation or titration of statins, addition of ezetimibe, bempedoic acid, and fenofibrate for hypertriglyceridemia, and adjustments in case of intolerance. Follow-up was conducted at 6 and 12 weeks. Statistical analysis included the McNemar, Wilcoxon, Pearson  $\chi^2$  tests, Mann-Whitney U test, and Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ).

**Results.** The proportion of patients who achieved the target LDL-C level increased from 0% to 90% ( $p < 0.001$ ). Median LDL-C decreased from 3.3 [2.6; 4.0] to 1.5 [1.2; 1.9] mmol/L ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with triglyceride levels  $< 1.7$  mmol/L increased from 67% to 94% ( $p < 0.001$ ). A key factor in successful correction was high adherence to therapy (98.8% vs. 40%,  $p < 0.001$ ). Adverse events were mild and transient; no serious complications were reported.

**Conclusion.** A standardized step-by-step algorithm for intensifying lipid-lowering therapy in outpatient practice enables the achievement of target LDL-C levels in the vast majority of patients with arterial hypertension. Consistent implementation of existing recommendations, adherence monitoring, and rational use of combination therapy are key factors in bridging the therapeutic gap.

**Keywords:** dyslipidemia, arterial hypertension, LDL-C, ezetimibe, bempedoic acid, hypertriglyceridemia



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы

# Персонализированная оценка сердечно-сосудистого риска на основе методов машинного обучения у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией: ретроспективное исследование (первый этап)

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, И.М. Хапохов<sup>1, 2</sup>, М.В. Макаровская, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, И.А. Гордеева<sup>1, 2</sup>, Н.А. Анисимов<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Хапохов И.М., Макаровская М.В. и др. Персонализированная оценка сердечно-сосудистого риска на основе методов машинного обучения у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией: ретроспективное исследование (первый этап). Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 24–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-24-33

**Цель.** Разработка и первичная оценка прогностической модели тотального сердечно-сосудистого риска у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией на основе методов машинного обучения.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в дизайне «ретроспективная когорта – проспективное наблюдение» и состояло из двух этапов. На первом (ретроспективном) этапе в анализ включены 1028 пациентов (527 женщин, 501 мужчина) в возрасте от 60 до 90 лет (медиана 72 года) с артериальной гипертензией. Критерии исключения: инфаркт миокарда, инсульт, операции на сосудах и сердце, хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризацию миокарда и госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Для построения прогностической модели использована многофакторная логистическая регрессия. Дискриминационная способность модели оценена с помощью ROC-анализа. На втором (проспективном) этапе проведен набор независимой когорты ( $n = 300$ ) для последующей внешней валидации модели.

**Результаты.** За период наблюдения (медиана 328 дней) первичные конечные точки зарегистрированы у 186 пациентов (18,1%). Построенная модель логистической регрессии продемонстрировала хорошую дискриминационную способность: площадь под ROC-кривой (AUC) 0,791 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,721–0,862). Независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых событий выступили: наличие аритмий (отношение шансов (ОШ) 1,75; 95% ДИ 1,24–2,48;  $p = 0,002$ ), уровень гликированного гемоглобина ( $p < 0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности ( $p = 0,022$ ), триглицеридов ( $p < 0,001$ ), систолического артериального давления ( $p < 0,001$ ), а также факт приема антигипертензивной терапии ( $p = 0,071$ , включен для клинической значимости). При оптимальном пороге отсечения чувствительность модели составила 87,5%, специфичность – 57,2%, отрицательная прогностическая ценность – 95,4%.

**Заключение.** Разработанная прогностическая модель обладает хорошей дискриминационной способностью и высокой отрицательной прогностической ценностью, что позволяет использовать ее для исключения высокого риска сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. Для подтверждения применимости результатов в реальной клинической практике необходима внешняя валидация модели на независимой проспективной когорте (второй этап исследования).

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, машинное обучение, логистическая регрессия, прогностическая модель, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, пожилой возраст



## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения, являясь основной причиной инвалидизации и смертности населения [1]. Современная кардиология характеризуется экспоненциальным ростом объема и сложности данных, получаемых из электронных медицинских карт (ЭМК), результатов визуализации, геномных исследований и носимых устройств [2]. Традиционные методы анализа зачастую не справляются с обработкой таких массивов информации, что создает предпосылки для внедрения технологий искусственного интеллекта (ИИ).

Исторически кардиология была одной из самых технологически ориентированных медицинских дисциплин, начиная с изобретения электрокардиографии в конце XIX в. [3]. Эта открытость к инновациям подготовила почву для новой эры – эры прецизионной кардиологии, где решения основываются на данных. ИИ, и в частности машинное обучение (МО), предлагает инструменты для автоматизации рутинных задач, выявления сложных, неочевидных для человеческого восприятия паттернов и создания точных прогностических моделей [4]. Без когнитивных вычислений кардиология сталкивается с практическими проблемами, связанными с избыточным использованием ресурсов и неадекватной помощью пациентам, что влияет на показатели повторной госпитализации и смертности [5].

Цель данной работы – разработка и первичная оценка прогностической модели тотального сердечно-сосудистого риска у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ) на основе методов машинного обучения.

## Основные технологии искусственного интеллекта

Для корректного понимания терминов отметим, что понятия «искусственный интеллект», «машинное обучение» и «глубокое обучение» часто используются как синонимы, но они образуют иерархическую структуру [3, 6].

### Искусственный интеллект и машинное обучение

ИИ – это общая концепция, обозначающая способность машин выполнять задачи, требующие человеческого интеллекта: распознавание образов, принятие решений и решение проблем [7]. МО – это подраздел ИИ, который использует статистические методы, позволяющие компьютерам «учиться» на данных, выявлять в них закономерности и принимать решения без явного программирования на выполнение конкретной задачи [3, 8]. Основные направления технологий ИИ, включая типы МО, представлены на рис. 1.

Можно выделить три основных типа обучения.

1. Обучение с учителем (Supervised Learning). Применяется для классификации и регрессии на размеченных данных. Пример – диагностика инфаркта миокарда по электрокардиограмме (ЭКГ) [9].

2. Обучение без учителя (Unsupervised Learning). Выявляет скрытые структуры в данных без меток. Используется для открытия новых фенотипов заболеваний, например, стратификации пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [10].

3. Обучение с подкреплением (Reinforcement Learning). Модель учится методом проб и ошибок, получая «вознаграждение» за правильные действия. Перспективно для подбора оптимальной лекарственной терапии [11].

### Глубокое обучение

Глубокое обучение (ГО) является подразделом МО, основанным на использовании искусственных нейронных сетей со множеством слоев (отсюда и «глубокое»), которые имитируют работу человеческого мозга [12]. Благодаря развитию вычислительных мощностей и доступности больших данных ГО стало двигателем современных прорывов в развитии ИИ [3]. Его ключевые преимущества – возможность работать с необработанными данными (например, пикселями изображения) и высокая точность в задачах распознавания образов.

Сверточные нейронные сети (Convolutional Neural Networks, CNN) – это класс алгоритмов ГО, оптимизированный для анализа визуальных образов. Они нашли широкое применение в интерпретации эхокардиограмм, ангиограмм, компьютерных томограмм и других видов медицинской визуализации [13, 14].

Несмотря на мощь, ГО не является универсальным средством в решении сложных задач. Для хорошо структурированных данных традиционные алгоритмы МО, такие как логистическая регрессия или случайные леса, могут быть более эффективными и менее требовательными к ресурсам [15]. Главным вызовом остается «черный ящик» – сложность интерпретации решений, принимаемых многослойными нейронными сетями [16].

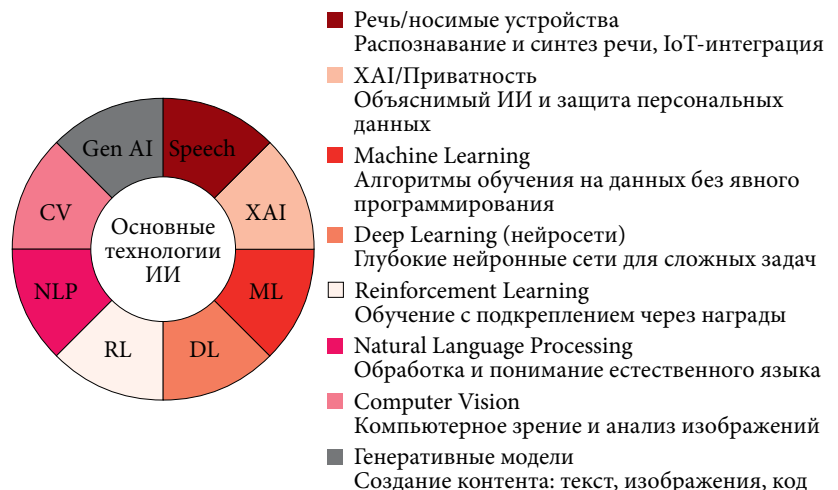


Рис. 1. Технологии искусственного интеллекта



Обработка естественного языка и когнитивные вычисления  
Обработка естественного языка (Natural Language Processing, NLP) позволяет машинам понимать и генерировать речь. В кардиологии NLP извлекает структурированную информацию из текстов ЭМК (врачебные записи, протоколы), обогащая данные для моделей МО [17]. NLP успешно применяется для выявления аневризм из радиологических отчетов и оценки качества помощи при сердечной недостаточности [18, 19].

Когнитивные вычисления – более широкая концепция, описывающая ИИ-системы, синтезирующие информацию из разных источников. Пример – IBM Watson, помогающий в диагностике и выборе лечения [5, 20].

## Клиническое применение искусственного интеллекта в кардиологии

### Анализ электрокардиограммы

Электрокардиография – краеугольный камень диагностики в кардиологии, а анализ ЭКГ стал одной из самых развитых областей применения ИИ.

В своем исследовании 2025 г. A.I. Reshad и соавт. показали, что алгоритм глубокого обучения может обнаруживать и классифицировать широкий спектр аритмий (в первую очередь фибрилляции предсердий) по данным амбулаторных ЭКГ с точностью, не уступающей кардиологам-экспертам [21]. А врачи из Стэнфордского университета и программисты компании iRhythm разработали 34-слойную сверточную нейросеть (CNN), которая превзошла кардиологов по точности и полноте распознавания ЭКГ [22]. В скрининге бессимптомной дисфункции миокарда прорывным направлением является использование ИИ для выявления скрытых патологий. Модели, анализируя стандартную 12-канальную ЭКГ, демонстрируют способность предсказывать бессимптомную дисфункцию левого желудочка [23], фибрилляцию предсердий во время синусового ритма [24] и другие состояния, что открывает возможности для популяционного скрининга.

Интеграция алгоритмов МО в носимые устройства, такие как Apple Watch и AliveCor KardiaMobile, позволяет осуществлять непрерывный мониторинг ЭКГ и автоматическое выявление фибрилляции предсердий в реальном времени, перенося точку оказания помощи из клиники в дом пациента [25].

### Визуализация сердца

Визуализация – это область, где ИИ демонстрирует особо впечатляющие результаты, автоматизируя трудоемкие процессы измерения и снижая субъективность интерпретации. Алгоритмы искусственного интеллекта способны автоматически определять границы камер сердца, рассчитывать фракцию выброса левого желудочка, его объемы и оценивать деформацию миокарда (strain).

В исследовании G. Holste и соавт. (2025) когнитивная вычислительная система успешно выполнила 18 задач диагностической классификации с медианой

AUC 0,91 (0,88–0,93) и оценила 21 эхокардиографический параметр со средней нормализованной абсолютной ошибкой 0,13 (0,10–0,18) при внутренней валидации [26, 27]. C.D. Reddy и соавт. (2023) в исследовании, включавшем более 4467 эхокардиограмм, представили EchoNet-Peds, алгоритм глубокого обучения на основе видеоданных, который соответствует уровню экспертной оценки функции левого желудочка и фракции выброса у детей [28].

ИИ революционизирует анализ коронарного кальция и компьютерной томографии – ангиографии. Алгоритмы позволяют автоматически количественно определять кальциевый индекс, оценивать характеристики атеросклеротических бляшек (включая «уязвимые») и бесконтактно оценивать фракционный резерв кровотока (Fractional Flow Reserve from Anatomic CT, FFR-CT) [29, 30]. Модели ГО демонстрируют высокую точность в диагностике обструктивного поражения коронарных артерий [31].

В магнитно-резонансной томографии сердца ИИ применяют для автоматической сегментации камер сердца, количественной оценки функции правого желудочка, выявления фиброза миокарда и характеристики тканей при различных заболеваниях [32].

Предиктивная аналитика и поддержка клинических решений  
Одной из самых значимых перспектив ИИ является переход от реактивной к проактивной, предиктивной медицине. Алгоритмы МО, анализируя данные ЭМК, визуализации и результаты лабораторных исследований, создают более точные модели индивидуального риска развития инфаркта, инсульта или смерти, чем традиционные шкалы (например, SCORE, Framingham Risk Score), которые учитывают лишь ограниченный набор факторов [33, 34]. В исследовании A.J. Steele и соавт. (2018) показано, что модель МО превзошла стандартные прогностические модели в предсказании смертности пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [35]. В отделениях реанимации и неотложной помощи модели ИИ в режиме реального времени анализируют поток данных для прогнозирования клинического ухудшения, например, развития кардиогенного шока, острого повреждения почек или сепсиса [36].

В интервенционной кардиологии алгоритмы помогают при планировании чрескожных коронарных вмешательств и транскатетерных процедур (например, транскатетерной имплантации аортального клапана – Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). В исследовании CEREBRIA-1 продемонстрировано, что алгоритм МО не уступал команде интервенционных кардиологов в принятии решений о стратегии реваскуляризации на основе данных о коронарном кровотоке [37].

Персонализированная (прецизионная) кардиология  
ИИ позволяет перейти от подхода «один размер для всех» к полноценному персонализированному



лечению. Путем интегрирования геномных, протеомных, метаболомных данных и данных ЭМК алгоритмы МО могут идентифицировать уникальные подтипы заболеваний (фенотипы) с различными патогенетическими механизмами и ответом на терапию [10, 38]. Это открывает путь к разработке целевых методов лечения для конкретных подгрупп пациентов, например, с определенным молекулярным профилем сердечной недостаточности или легочной гипертензии [5].

В качестве практической реализации принципов предиктивной аналитики нами проведена разработка и первичная валидация прогностической модели тотальных сердечно-сосудистых событий (ССС) для амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Исследование выполнено в дизайне «ретроспективная когорта – проспективное наблюдение» и состояло из двух последовательных этапов.

1. Ретроспективный этап (разработка модели) – период с 01.01.2021 по 01.01.2023 г. На данном этапе сформирована обучающая выборка из 1028 пациентов, проведен анализ предикторов и построена прогностическая модель.

2. Проспективный этап (валидация модели) – период с 02.01.2023 по 31.12.2025 г. На данном этапе произведен набор независимой контрольной когорты из 300 пациентов для последующей внешней валидации разработанной модели. Результаты валидации планируется опубликовать отдельно.

Критерии включения:

- установленный диагноз АГ любой степени тяжести;
- возраст от 60 до 90 лет (пожилой и старческий возраст);
- наличие полных клинических, лабораторных и инструментальных данных за период наблюдения;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании (для проспективной фазы).

Критерии исключения:

- инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, операции на сосудах и сердце в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность в анамнезе;
- тяжелые сопутствующие заболевания (онкологические заболевания в активной фазе, декомпенсированные заболевания печени и почек, терминальная почечная недостаточность);
- отказ от участия в исследовании.

Конечные точки (исходы). Первичной конечной точкой являлась комбинация следующих ССС, наступивших в период наблюдения:

- смерть от сердечно-сосудистых причин;
- нефатальный инфаркт миокарда;
- нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт);
- реваскуляризация миокарда (стентирование или коронарное шунтирование);

- госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Регистрация событий проводилась на основании данных электронных медицинских карт, выписных эпикризов и результатов инструментальных исследований. Вторичные конечные точки в рамках данного анализа не оценивались.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы (ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при отсутствии равенства дисперсий выполнялось с помощью W-критерия Бруннера – Мюнцеля. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Для построения прогностической модели вероятности развития ССС использован метод многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением переменных (метод Вальда). В модель включались переменные, показавшие статистически значимые различия при однофакторном анализе ( $p < 0,10$ ). Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Дискриминационная способность модели (способность различать пациентов с наступлением и без наступления исхода) оценена с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) и 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика пациентов (ретроспективная когорта)

Общие характеристики всей когорты 1028 пациентов представлены в табл. 1. Пациенты, у которых за период наблюдения развились исследуемые исходы ( $n = 186$  (18,1%)), были старше и имели более



выраженные кардиометаболические нарушения по сравнению с группой без исходов (табл. 2).

1. Демография и антропометрия. Медиана возраста в общей когорте составила 72 (66; 80) лет (табл. 1), при этом в группе с исходами пациенты

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов**

Показатели	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	min	max	n
Возраст, лет	72,00	66,00–80,00	57,00	96,00	1028
САД, мм рт. ст.	141,00	131,00–154,00	96,00	190,00	1028
ДАД, мм рт. ст.	86,00	79,00–92,00	57,00	112,00	1028
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,30	25,00–30,40	16,30	44,40	1028
ХС ЛНП, ммоль/л	3,20	2,40–3,80	1,10	7,70	1028
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10	0,90–1,20	0,50	9,00	1028
ОХС, ммоль/л	5,20	4,50–5,90	2,20	9,30	1028
ТГ, ммоль/л	1,50	1,30–1,80	0,80	4,30	1028
НbA1c, %	7,60	7,10–8,20	5,90	9,50	251
СРБ, мг/л	3,90	2,70–5,90	0,40	84,00	1028
Пульсовое давление, мм рт. ст.	56,00	47,00–62,00	18,00	101,00	1028
Время до события, дней	328,00	173,00–481,00	36,00	678,00	185

**Таблица 2. Сравнительный анализ характеристик пациентов в зависимости от наступления исхода**

Показатель	Группа с исходом, n = 186	Группа без исхода, n = 842	p
<i>Количественные показатели, Me (IQR)</i>			
Возраст, лет	74,5 (67,0; 81,0)	72,0 (66,0; 80,0)	<b>0,028</b>
Систолическое АД, мм рт. ст.	150,0 (136,0; 162,0)	140,0 (130,0; 151,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,0 (85,0; 94,0)	85,0 (78,0; 91,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,6 (25,5; 32,0)	27,2 (24,8; 29,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,6; 6,4)	5,1 (4,5; 5,8)	<b>&lt; 0,001</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 (2,4; 4,1)	3,1 (2,4; 3,7)	<b>0,022</b>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	<b>0,007</b>
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,5; 1,9)	1,5 (1,3; 1,7)	<b>&lt; 0,001</b>
НbA1c, %*	8,0 (7,4; 8,6)	7,5 (7,1; 8,0)	<b>&lt; 0,001</b>
СРБ, мг/л	4,6 (2,9; 6,8)	3,8 (2,7; 5,5)	<b>0,001</b>
Время до события, дней**	327,5 (172,3; 478,8)	–	–
<i>Категориальные показатели, n (%)</i>			
Мужской пол	107 (57,5)	394 (46,8)	<b>0,008</b>
СД 2	66 (35,5)	192 (22,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Аритмии	60 (32,3)	180 (21,4)	<b>0,002</b>
Атеросклероз периферических артерий	174 (93,5)	713 (84,7)	<b>0,001</b>
Курение	70 (37,6)	264 (31,4)	0,098
Хроническая болезнь почек	91 (48,9)	367 (43,6)	0,185
Антигипертензивная терапия	159 (85,5)	758 (90,0)	0,071
Терапия статинами	101 (54,3)	537 (63,8)	<b>0,016</b>

\* Данные по НbA1c приведены для пациентов с СД, n = 251.

\*\* Рассчитано только для группы с наступившим исходом, n = 186.

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (IQR)) для количественных показателей и абсолютного числа (процента) для категориальных. Статистически значимые различия (p < 0,05) выделены полужирным шрифтом. Для категориальных переменных со значимыми различиями в тексте приведены значения отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

были достоверно старше (74,5 (67; 81) года против 72 (66; 80) лет; p = 0,028). В группе с исходами была выше доля мужчин (57,5% против 46,8%; p = 0,008; относительный риск (ОР) для женщин 0,649; 95% ДИ 0,471–0,895). Артериальное давление (АД) превышало целевые уровни, особенно в группе с исходами: систолическое АД (САД) – 150 (136; 162) мм рт. ст. против 140 (130; 151) мм рт. ст., p < 0,001; диастолическое АД (ДАД) – 90 (85; 94) мм рт. ст. против 85 (78; 91) мм рт. ст., p < 0,001. Индекс массы тела (ИМТ) был выше у пациентов с исходами (28,6 (25,5; 32,0) кг/м<sup>2</sup> против 27,2 (24,8; 29,77) кг/м<sup>2</sup>; p < 0,001) (табл. 2).

2. Биохимические показатели. У пациентов с исходами отмечался более неблагоприятный липидный профиль: выше уровни общего холестерина (ОХС) (5,50 (4,62; 6,40) против 5,10 (4,50; 5,80) ммоль/л; p < 0,001), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (3,40 (2,40; 4,10) против 3,10 (2,40; 3,70) ммоль/л; p = 0,022), триглицеридов (ТГ) (1,70 (1,50; 1,90) против 1,50 (1,30; 1,70) ммоль/л; p < 0,001) и ниже уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (1,00 (0,80; 1,20) против 1,10 (0,90; 1,20) ммоль/л; p = 0,007). Сахарный диабет 2 типа (СД 2) у таких пациентов встречался чаще (35,5% против 22,8%; p < 0,001; ОР 1,862; 95% ДИ 1,324–2,618), как и уровень гликированного гемоглобина (НbA1c) (8,00 (7,40; 8,60)% против 7,50 (7,05; 8,00)%; p < 0,001). Медиана уровня С-реактивного белка (СРБ) также была выше (4,55 (2,92; 6,78) мг/л против 3,80 (2,70; 5,50) мг/л; p = 0,001) (табл. 2).

3. Коморбидность и терапия. Среди пациентов с исходами чаще регистрировались аритмии (32,3% против 21,4%; p = 0,002; ОШ 1,751; 95% ДИ 1,236–2,482) и атеросклероз периферических артерий (93,5% против 84,7%; p = 0,001; ОШ 2,623; 95% ДИ 1,419–4,849). В группе с исходами доля пациентов, получавших статины, была достоверно ниже (54,3% против 63,8%; p = 0,016). Различия частоты курения, хронической болезни почек и приема антигипертензивной терапии между группами были статистически незначимы. Медиана времени до наступления исхода составила 327,5 (172,3; 478,8) дня (табл. 2).

### Интерпретация полученных данных

В построенной модели логистической регрессии независимыми предикторами наступления исхода стали наличие аритмий, уровень НbA1c, ХС ЛНП, ТГ и САД, а также факт приема антигипертензивной терапии; модель была статистически значимой (p < 0,001), объясняла 33,3% дисперсии (псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерка) и продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC 0,791; 95% ДИ 0,721–0,862). На рис. 2 представлена ROC-кривая, иллюстрирующая соотношение чувствительности и специфичности модели при различных порогах отсечения. При оптимальном пороге отсечения 0,214 чувствительность составила 87,5%, специфичность – 57,2%. Это означает, что модель с вероятностью около 79% правильно ранжирует пары



пациентов «с событием» и «без события», что признается хорошим показателем для клинических прогностических моделей.

#### Сравнение с традиционными шкалами риска

Традиционные шкалы (SCORE, Framingham Risk Score) имеют ряд ограничений при применении к пожилым пациентам с АГ: они учитывают ограниченный набор факторов, не включают такие важные предикторы, как уровень триглицеридов, HbA1c, наличие аритмий, и хуже калиброваны для возрастной группы старше 70 лет. В нашем исследовании традиционные шкалы не применялись, однако, по данным литературы, их AUC для аналогичных когорт обычно не превышает 0,70–0,75 [5, 33, 34]. Таким образом, разработанная модель потенциально превосходит традиционные подходы, что требует подтверждения в прямом сравнительном исследовании.

#### Анализ выявленных предикторов

Все шесть независимых предикторов, вошедших в финальную модель, имеют убедительное патофизиологическое обоснование и согласуются с данными литературы.

1. Уровень САД. В нашей когорте медиана САД в группе с исходами составила 150 мм рт. ст. против 140 мм рт. ст. в группе без исходов ( $p < 0,001$ ). Это подтверждает фундаментальное положение о том, что даже умеренное повышение АД у пожилых пациентов сохраняет прогностическое значение, несмотря на проводимую терапию. Обращает на себя внимание, что у 85,5% пациентов с исходами АД не достигло целевых уровней (менее 130/80 мм рт. ст. согласно современным рекомендациям), что указывает на проблему резистентной АГ и недостаточной эффективности стандартных схем лечения в этой возрастной группе.

2. Липидный профиль (ХС ЛНП, ТГ). Повышение уровня ХС ЛНП и ТГ традиционно ассоциируется с прогрессированием атеросклероза. В нашем исследовании медиана ХС ЛНП в группе с исходами составила 3,4 ммоль/л, что превышает целевые уровни для пациентов высокого риска ( $< 1,8$  ммоль/л). Парадоксально, но доля пациентов, получавших статины, в группе с исходами была даже ниже (54,3% против 63,8%;  $p = 0,016$ ). Это может указывать как на недостаточную приверженность терапии, так и на неадекватные дозы препаратов.

3. Гликированный гемоглобин (HbA1c). У пациентов с СД 2 уровень HbA1c  $> 7,5\%$  ассоциировался с достоверно более высоким риском событий. СД 2 встречался в группе с исходами в 1,86 раза чаще (35,5% против 22,8%; ОШ 1,86; 95% ДИ 1,32–2,62). Это подчеркивает необходимость более строгого контроля гликемии у пожилых пациентов с АГ и СД 2, что согласуется с современными подходами к управлению кардиометаболическими рисками.

4. Наличие аритмий. Аритмии (преимущественно фибрилляция предсердий и частая экстрасистолия) увеличивали риск событий в 1,75 раза (ОШ 1,75; 95%

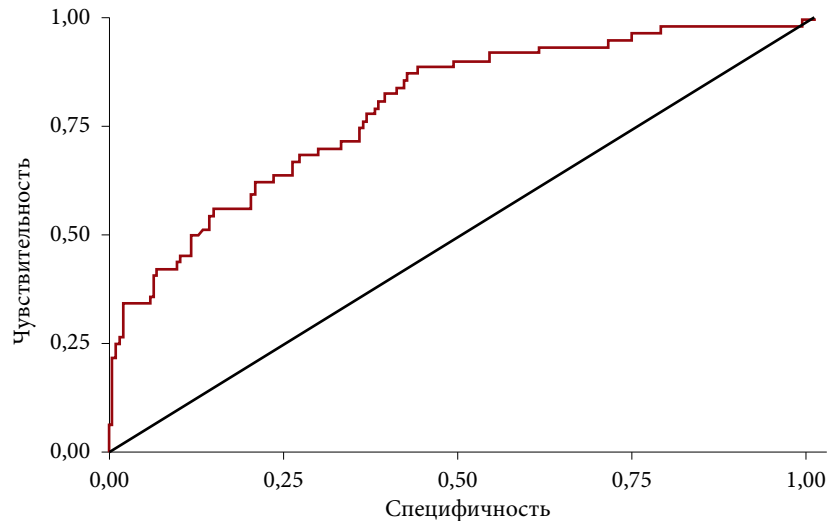


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели сердечно-сосудистого риска

ДИ 1,24–2,48). Этот фактор часто недооценивается при рутинной стратификации риска, однако наш анализ подтверждает его самостоятельную прогностическую значимость, что согласуется с результатами крупных регистров [24].

5. Антигипертензивная терапия. Включение этого фактора в модель, несмотря на пограничную статистическую значимость ( $p = 0,071$ ), обусловлено клиническими соображениями. Отсутствие выраженного «защитного» эффекта терапии в нашей когорте может объясняться тем, что большинство пациентов с исходами (85,5%) не достигли целевых уровней АД, то есть сам факт приема препаратов не гарантирует эффективного контроля. Это важный клинический сигнал: необходим не просто прием антигипертензивных средств, а достижение целевых показателей АД.

#### Клиническая значимость модели

Высокая отрицательная прогностическая ценность (95,4%) при оптимальном пороге отсечения означает, что модель надежно выявляет пациентов с низким риском событий. Это особенно важно для первичного звена: врачи могут с уверенностью исключать развитие событий в ближайший год у пациентов с низким расчетным риском, фокусируя ресурсы на группе высокого риска. Напротив, относительно низкая положительная прогностическая ценность (31,5%) указывает на то, что лишь каждый третий пациент, отнесенный моделью в группу высокого риска, действительно реализует событие. Это не является недостатком модели, а отражает объективную сложность прогнозирования ССС в пожилой популяции с высокой коморбидностью.

#### Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными систематического обзора С. Krittanawong и соавт. (2020), который показал, что в моделях МО AUC при прогнозировании ССС находится в диапазоне 0,8–0,9 [5]. Наша модель с AUC 0,791 обладает



умеренной прогностической способностью, что подтверждает ее конкурентоспособность.

В работе A.J. Steele и соавт. (2018) было продемонстрировано, что модели МО на основе данных ЭМК превосходят традиционные регрессионные модели Кокса в предсказании смертности пациентов с ИБС [35]. Авторы использовали случайный лес и градиентный бустинг, достигнув значения AUC, равного 0,85.

Среди работ российских ученых наиболее близким по тематике является систематический обзор М.Н. Ковельковой и Е.Г. Яковлевой (2025), в котором показано, что в отечественных исследованиях наиболее востребованными методами МО являются нейронные сети, регрессионные модели, деревья решений и градиентный бустинг [26]. Авторы отмечают, что в большинстве российских работ (22 из 29) использованы методы МО для диагностики и прогнозирования ССС, однако лишь единицы проходят этап внешней валидации и внедрения в клиническую практику. Наше исследование, предусматривающее проспективную валидацию на независимой когорте (n = 300), направлено на преодоление этого разрыва. Б.А. Кобринский и Н.А. Благосклонов (2025) разработали систему ИИ для диагностики редких заболеваний на основе онтологического моделирования, что является альтернативным подходом к представлению медицинских знаний [38]. В отличие от data-driven моделей (как наша), онтологический подход требует явного формализованного описания предметной области, что трудоемко, но обеспечивает высокую интерпретируемость. Возможно, в будущем гибридные подходы, сочетающие статистическое обучение и онтологию, позволят достичь оптимального баланса между точностью и прозрачностью.

В целом представленная модель сопоставима по прогностической точности с лучшими образцами, описанными в литературе, и обладает преимуществами с точки зрения ориентации на рутинные клинические данные, доступные в первичном звене, и их интерпретируемости.

## Дальнейшие этапы работы и перспективы

Полученные результаты, включая выявленные полые различия в профиле риска и сохраняющуюся проблему недостаточного контроля АД даже на фоне проводимой терапии, предоставляют ценную доказательную базу для разработки прогностического инструмента нового поколения. На следующем этапе будет проведено сравнительное обучение и валидация нескольких классических и современных алгоритмов МО, включая логистическую регрессию, случайный лес и градиентный бустинг (например, XGBoost, LightGBM). Ключевой фокус будет сделан не только на максимизации метрик точности (AUC-ROC, F1-score), но и на обеспечении клинической интерпретируемости итоговой модели. Для этого планируется применение методов объяснимого ИИ (Explainable AI, XAI), таких как SHapley Additive exPlanations (SHAP), которые

позволят визуализировать вклад каждого предиктора (например, уровня СРБ, пульсового давления или наличия аритмий) в индивидуальный расчет риска для конкретного пациента.

Построенная модель станет основой для разработки следующих практических инструментов внедрения.

1. Интерактивный калькулятор сердечно-сосудистого риска в формате веб-приложения или мобильного приложения. Врач сможет ввести ключевые параметры пациента (демографические, клинические, лабораторные) и получить:

- индивидуальную количественную оценку вероятности события;
- визуализацию основных факторов риска, влияющих на прогноз;
- практические рекомендации по возможной коррекции модифицируемых факторов.

2. Структурированный опросник (чек-лист) для врачей первичного звена, интегрирующий ключевые предикторы из модели. Этот инструмент будет служить напоминанием о необходимости оценки важных, но часто упускаемых из виду параметров (например, пульсового давления, уровня СРБ, наличия периферического атеросклероза) при плановом осмотре пожилого пациента с АГ.

Последующая строгая валидация на независимой проспективной когорте (n = 300) станет критически важным шагом для оценки реальной воспроизводимости, калибровки и дискриминационной способности модели вне стен исследовательского центра. Особое внимание будет уделено клинической полезности – способности инструмента реально изменить тактику ведения пациентов в условиях поликлиники. В долгосрочной перспективе результатом работы должен стать не просто валидированный алгоритм, а готовый к внедрению клинически ориентированный пакет, адаптированный для рутинного использования врачами-терапевтами и кардиологами первичного звена. Пилотное внедрение калькулятора и опросника в нескольких поликлиниках позволит оценить удобство, восприятие пользователями и предварительное влияние на качество принимаемых решений. Однако для реализации этого потенциала предстоит решить сопутствующие задачи, включая интеграцию с рабочими процессами и региональными ЭМК, обучение медицинского персонала, а в будущем – оценку экономической эффективности (cost-effectiveness) такого подхода в рамках системы здравоохранения.

## Вызовы и ограничения

Широкое внедрение ИИ в клиническую практику, несмотря на огромный потенциал, сталкивается с рядом взаимосвязанных барьеров, требующих системного решения.

1. Проблема «черного ящика» и необходимость интерпретируемости. Сложность интерпретации решений, принимаемых алгоритмами глубокого обучения, подрывает доверие клиницистов и затрудняет принятие на себя ответственности. Критически важным



становится развитие объяснимого ИИ (XAI). Методы post-hoc анализа, такие как Local Interpretable Model-agnostic Explanations (LIME) и SHAP, позволяют визуализировать вклад конкретных входных признаков (например, сегментов ЭКГ или областей на медицинском изображении) в итоговое решение алгоритма для каждого отдельного случая. Это трансформирует ИИ из непрозрачного «оппонента» в понятного и проверяемого ассистента, чьи выводы врач может верифицировать. Требования к интерпретируемости регуляторные агентства все чаще включают в число обязательных условий для одобрения медицинских алгоритмов [16, 39].

2. Качество данных, смещения (Bias) и воспроизводимость. Алгоритмы МО учатся на исторических данных, которые могут содержать систематические ошибки, связанные с демографическими (раса, пол, возраст), социально-экономическими факторами или особенностями сбора данных в конкретном учреждении. Принцип «мусор на входе – мусор на выходе» остается актуальным: некорректные или нерепрезентативные данные ведут к созданию несправедливых и неточных моделей, плохо обобщаемых на новых популяциях [40]. Ключевыми задачами являются стандартизация данных, применение методов выявления и коррекции смещений, а также проведение внешней валидации на независимых когортах.

3. Регуляторные, правовые и экономические барьеры. Для выхода на рынок ИИ-решения должны пройти строгий процесс регулирования (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств – Food and Drug Administration (FDA), Росздравнадзор, знак соответствия европейским стандартам и директивам (CE Mark)), требующий масштабных клинических испытаний, доказывающих не только аналитическую и клиническую точность, но и реальную пользу для пациента (улучшение исходов) и безопасность [41]. Не менее сложными остаются нерешенные вопросы юридической ответственности в случае ошибки и экономической целесообразности. Необходимы прозрачные бизнес-модели и доказательства того, что внедрение ИИ приводит к оптимизации ресурсов, сокращению сроков лечения и в конечном счете к снижению общих затрат системы здравоохранения.

4. Интеграция в клинические процессы и организационные изменения. Внедрение ИИ-инструментов – это не только техническая интеграция с больничными информационными системами (ЭМК, Picture Archiving and Communication System (PACS)), но и глубокая реорганизация рабочих процессов. Успех зависит от поэтапного подхода, начинающегося с пилотных проектов, в рамках которых алгоритмы первоначально работают в «теневом» режиме. Обязательными компонентами являются: адаптация клинических протоколов с четким определением роли ИИ-подсказки, повышение цифровой грамотности персонала для осознанного взаимодействия с системами ИИ, а также создание механизмов обратной

связи от врачей для калибровки алгоритмов и минимизации «алгоритмической усталости» [42].

5. Конфиденциальность и безопасность данных. Обработка обширных массивов конфиденциальной медицинской информации требует обеспечения высочайшего уровня кибербезопасности, соответствия стандартам защиты персональных данных (Общий регламент по защите данных – General Data Protection Regulation (GDPR), Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ) и разработки этических интегрированных систем (frameworks), регулирующих сбор, хранение и использование данных [43].

## Заключение

В ходе проведенного исследования успешно достигнута поставленная цель: разработана и прошла первичную внутреннюю валидацию прогностическая модель тотального сердечно-сосудистого риска у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ на основе методов МО. Построенная модель логистической регрессии продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC = 0,791; 95% ДИ 0,721–0,862), что подтверждает принципиальную возможность использования алгоритмов машинного обучения для стратификации риска в данной клинической группе. Независимыми предикторами ССС выступили наличие аритмий (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,24–2,48), уровень гликированного гемоглобина, ХС ЛНП, ТГ, САД, а также факт приема антигипертензивной терапии. Высокая отрицательная прогностическая ценность модели (95,4%) имеет непосредственное практическое значение для первичного звена здравоохранения, позволяя с уверенностью исключать развитие ССС в ближайший год у пациентов с низким расчетным риском. Для подтверждения применимости результатов в реальной клинической практике необходима внешняя валидация модели на независимой проспективной когорте (n = 300), набор которой уже завершен. Последующие этапы исследования включают сравнительное обучение альтернативных алгоритмов МО (случайный лес, градиентный бустинг) с применением методов объяснимого ИИ (SHAP, LIME), а также разработку клинически ориентированных инструментов внедрения – интерактивного калькулятора риска и структурированного опросника для врачей первичного звена. Таким образом, разработанная модель может стать основой для персонализированной стратификации сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике, а искусственный интеллект в этом процессе выступает не заменой врача, а инструментом усиления клинического мышления в рамках модели гибридного интеллекта. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.



## Литература

1. GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025; 406 (10513): 1811–1872.
2. Zargarzadeh A., Javanshir E., Ghaffari A., et al. Artificial intelligence in cardiovascular medicine: an updated review of the literature. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2023; 15 (4): 204–209.
3. Itchhaporia D. Artificial intelligence in cardiology. *Trends Cardiovasc. Med.* 2022; 32 (1): 34–41.
4. Sandeep B., Liu X., Huang X., et al. Feasibility of artificial intelligence its current status, clinical applications, and future direction in cardiovascular disease. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024; 49 (2): 102349.
5. Krittanawong C., Virk H.U.H., Bangalore S., et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 16057.
6. Samant S., Panagopoulos A.N., Wu W., et al. Artificial intelligence in coronary artery interventions: preprocedural planning and procedural assistance. *J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv.* 2025; 4 (3 Part B): 102519.
7. Leiner T., Rueckert D., Suinesiaputra A., et al. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2019; 21 (1): 61.
8. Kulkarni P., Mahadevappa M., Chilakamarri S. The emergence of artificial intelligence in cardiology: current and future applications. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022; 18 (3): e191121198124.
9. Somani S., Russak A.J., Richter F., et al. Deep learning and the electrocardiogram: review of the current state-of-the-art. *Europace*. 2021; 23 (8): 1179–1191.
10. Peters A.E., Tromp J., Shah S.J., et al. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction: insights, limitations, and future directions. *Cardiovasc. Res.* 2023; 118 (18): 3403–3415.
11. Anzabi Zadeh S., Street W.N., Thomas B.W. Optimizing warfarin dosing using deep reinforcement learning. *J. Biomed. Inform.* 2023; 137: 104267.
12. Litjens G., Ciompi F., Wolterink J.M., et al. State-of-the-art deep learning in cardiovascular image analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019; 12 (8 Pt 1): 1549–1565.
13. Dilsizian M.E., Siegel E.L. Machine meets biology: a primer on artificial intelligence in cardiology and cardiac imaging. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20 (12): 139.
14. Abdolmanafi A., Duong L., Ibrahim R., Dahdah N. A deep learning-based model for characterization of atherosclerotic plaque in coronary arteries using optical coherence tomography images. *Med. Phys.* 2021; 48 (7): 3511–3524.
15. Shafqat S., Fayyaz M., Khattak H.A., et al. Leveraging deep learning for designing healthcare analytics heuristic for diagnostics. *Neural. Process. Lett.* 2023; 55 (1): 53–79.
16. Xiao H., Ali S., Zhang Z., et al. Big data, extracting insights, comprehension, and analytics in cardiology: an overview. *J. Healthc. Eng.* 2021; 2021: 6635463.
17. Garvin J.H., Kim Y., Gobbel G.T., et al. Automating quality measures for heart failure using natural language processing: a descriptive study in the department of veterans affairs. *JMIR Med. Inform.* 2018; 6 (1): e5.
18. Gaviria-Valencia S., Murphy S.P., Kaggal V.C., et al. Near real-time natural language processing for the extraction of abdominal aortic aneurysm diagnoses from radiology reports: algorithm development and validation study. *JMIR Med. Inform.* 2023; 11: e40964.
19. Chen R., Stewart W.F., Sun J., et al. Recurrent neural networks for early detection of heart failure from longitudinal electronic health record data: implications for temporal modeling with respect to time before diagnosis, data density, data quantity, and data type. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2019; 12 (10): e005114.
20. Srivani M., Murugappan A., Mala T. Cognitive computing technological trends and future research directions in healthcare – a systematic literature review. *Artif. Intell. Med.* 2023; 138: 102513.
21. Reshad A.I., Nino V., Valero M. Deep learning-based detection of arrhythmia using ECG signals – a comprehensive review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2025; 21: 685–703.
22. Rajpurkar P., Hannun A.Y., Haghpanahi M., et al. Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks. *arXiv (preprint)*. 2017: 1707.01836.
23. Croon P.M., Boonstra M.J., Allaart C.P., et al. Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram models for detection of left ventricular dysfunction: a comparison study. *JACC. Adv.* 2026; 5 (2): 102572.
24. Hygrel T., Viberg F., Dahlberg E., et al. An artificial intelligence-based model for prediction of atrial fibrillation from single-lead sinus rhythm electrocardiograms facilitating screening. *Europace*. 2023; 25 (4): 1332–1338.
25. Turakhia M.P., Desai M., Hedlin H., et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am. Heart J.* 2019; 207: 66–75.
26. Ковелькова М.Н., Яковлева Е.Г. Системы искусственного интеллекта в профилактике и диагностике сердечно-сосудистой патологии в России (систематический обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025; 40 (1): 28–41.
27. Holste G., Oikonomou E.K., Tokodi M., et al. Complete AI-enabled echocardiography interpretation with multitask deep learning. *JAMA*. 2025; 334 (4): 306–318.
28. Reddy C.D., Lopez L., Ouyang D., et al. Video-based deep learning for automated assessment of left ventricular ejection fraction in pediatric patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2023; 36 (5): 482–489.
29. Commandeur F., Slomka P.J., Goeller M., et al. Machine learning to predict the long-term risk of myocardial infarction and cardiac death based on clinical risk, coronary calcium, and epicardial adipose tissue: a prospective study. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (14): 2216–2225.



30. Zreik M., van Hamersvelt R.W., Wolterink J.M., et al. A recurrent CNN for automatic detection and classification of coronary artery plaque and stenosis in coronary CT angiography. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2019; 38 (7): 1588–1598.
31. Betancur J., Commandeur F., Motlagh M., et al. Deep learning for prediction of obstructive disease from a myocardial perfusion SPECT: a multicenter study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018; 11 (11): 1654–1663.
32. Ahmad F., Hou W., Xiong J., Xia Z. Fully automated cardiac MRI segmentation using dilated residual network. *Med. Phys.* 2023; 50 (4): 2162–2175.
33. Pal M., Parija S., Panda G., et al. Risk prediction of cardiovascular disease using machine learning classifiers. *Open Med. (Wars.)*. 2022; 17 (1): 1100–1113.
34. Raheem A., Waheed S., Karim M., et al. Prediction of major adverse cardiac events in the emergency department using an artificial neural network with a systematic grid search. *Int. J. Emerg. Med.* 2024; 17 (1): 4.
35. Steele A.J., Denaxas S.C., Shah A.D., et al. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0202344.
36. Zhang Y., Xu W., Yang P., Zhang A. Machine learning for the prediction of sepsis-related death: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2023; 23 (1): 283.
37. Davies J. CEREBRIA-1: Machine learning vs expert human opinion to determine physiologically optimized coronary revascularization strategies. At: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium (TCT). San Diego, CA, 24.09.2018.
38. Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А. Система искусственного интеллекта для диагностики редких заболеваний: принципы построения и результаты клинической апробации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025; 40 (2): 218–225.
39. Ghassemi M., Oakden-Rayner L., Beam A.L. The false hope of current approaches to explainable artificial intelligence in health care. *Lancet Digit. Health*. 2021; 3 (11): e745–e750.
40. Nazer L.H., Zatarah R., Waldrip S., et al. Bias in artificial intelligence algorithms and recommendations for mitigation. *PLOS Digit. Health*. 2023; 2 (6): e0000278.
41. Olaye I.M., Seixas A.A. The gap between AI and bedside: participatory workshop on the barriers to the integration, translation, and adoption of digital health care and AI startup technology into clinical practice. *J. Med. Internet Res.* 2023; 25: e32962.
42. Siala H., Wang Y. SHIFTing artificial intelligence to be responsible in healthcare: A systematic review. *Soc. Sci. Med.* 2022; 296: 114782.
43. Khalid N., Qayyum A., Bilal M., et al. Privacy-preserving artificial intelligence in healthcare: techniques and applications. *Comput. Biol. Med.* 2023; 158: 106848.

### Personalized Assessment of Cardiovascular Risk Based on Machine Learning Methods in Elderly and Senile Patients with Arterial Hypertension: A Retrospective Study (Phase I)

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.M. Khapokhov<sup>1,2</sup>, M.V. Makarovskaya, PhD<sup>1,2</sup>, I.A. Gordeeva<sup>1,2</sup>, N.A. Anisimov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

**Aim.** To develop and initially evaluate a predictive model for total cardiovascular risk in elderly and senile outpatients with arterial hypertension based on machine learning methods.

**Material and methods.** The study had a 'retrospective cohort – prospective follow-up' design and consisted of two stages. At the first (retrospective) stage, the analysis included 1,028 patients (527 women, 501 men) aged 60 to 90 years (median 72 years) with arterial hypertension. Exclusion criteria were a history of myocardial infarction, stroke, vascular or cardiac surgery, chronic heart failure, and severe comorbidities. The primary endpoint included cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, myocardial revascularization, and hospitalization for decompensated heart failure. A multivariate logistic regression model was constructed. Discriminatory ability was assessed using ROC analysis. At the second (prospective) stage, an independent cohort (n = 300) was enrolled for subsequent external validation of the model.

**Results.** During the follow-up period (median 328 days), primary endpoints were recorded in 186 patients (18.1%). The logistic regression model demonstrated good discriminatory ability: AUC = 0.791 (95% CI 0.721–0.862). Independent predictors of cardiovascular events were the presence of arrhythmias (OR = 1.75; 95% CI 1.24–2.48; p = 0.002), HbA1c levels (p < 0.001), low-density lipoprotein cholesterol (p = 0.022), triglycerides (p < 0.001), systolic blood pressure (p < 0.001), and the fact of receiving antihypertensive therapy (p = 0.071, included for clinical significance). At the optimal cutoff, the model demonstrated a sensitivity of 87.5%, a specificity of 57.2%, and a negative predictive value of 95.4%.

**Conclusion.** The developed predictive model has good discriminatory ability and a high negative predictive value, making it suitable for ruling out high cardiovascular risk in elderly outpatients with arterial hypertension. To confirm the applicability of the results in real clinical practice, external validation of the model in an independent prospective cohort (the second stage of the study) is required.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, logistic regression, predictive model, cardiovascular risk, arterial hypertension, elderly age

# Кардиометаболические особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при применении семаглутида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

А.З. Исмаилова<sup>1</sup>, М.А. Дудина, д.м.н.<sup>1, 2</sup>, А.С. Аметов, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Асият Захаровна Исмаилова, ismailovaasya99@mail.ru

Для цитирования: Исмаилова А.З., Дудина М.А., Аметов А.С. Кардиометаболические особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при применении семаглутида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-34-38

**Цель.** Проанализировать влияние семаглутида в дозе 2,4 мг на процессы кардиометаболического ремоделирования у пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД) 2 типа по данным научной литературы за последние 10 лет.

**Основные положения.** Проведен всесторонний анализ данных в базе данных PubMed за период 2016–2024 гг., системный анализ данных крупных рандомизированных клинических исследований (SELECT, SUSTAIN-6, STEP 2, STEP-HFrEF), их post-hoc анализов, систематических обзоров, метаанализов и фундаментальных работ. Показано, что семаглутид в дозе 2,4 мг достоверно снижает частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20% у пациентов с ожирением и кардиоваскулярной патологией без диабета (SELECT) и на 26% – у пациентов с СД 2 типа (SUSTAIN-6). Согласно данным исследования STEP-HFrEF, семаглутид в дозе 2,4 мг значительно уменьшает выраженность симптомов, улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction, HFrEF) и ожирением, напрямую влияя на компоненты кардиометаболического ремоделирования. Этот препарат обеспечивает снижение массы тела (STEP) и улучшение гликемического контроля (STEP 2), улучшает липидный профиль, снижает маркеры воспаления и окислительного стресса. Кардиопротекция (уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшение диастолической функции) опосредована не только снижением массы тела и показателей гликемии, но и прямым влиянием на ключевые звенья патогенеза: улучшением липидного профиля, уменьшением системного воспаления и окислительного стресса, нормализацией эндотелиальной функции и снижением артериального давления. Семаглутид также замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование нефропатии, что косвенно, но существенно уменьшает общую кардиоваскулярную нагрузку. Препарат достоверно улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, что свидетельствует о восстановлении функции эндотелия.

**Заключение.** Семаглутид в дозе 2,4 мг представляет собой средство с комплексным кардиометаболическим действием. Его терапевтический потенциал заключается в целенаправленном влиянии на ключевые патогенетические механизмы кардиоваскулярного ремоделирования: гипертрофию миокарда, диастолическую дисфункцию, фиброз и эндотелиальную дисфункцию. Благодаря способности снижать массу тела и улучшать метаболизм, прямым кардиопротективным и сосудодукрепляющим эффектам семаглутид в дозе 2,4 мг можно рассматривать в качестве терапии, модифицирующей течение заболевания, для пациентов с ожирением и СД 2 типа, находящихся в группе высокого кардиоваскулярного риска и риска развития сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2 типа, кардиометаболическое ремоделирование, 3P-MACE, арГПП-1, сердечная недостаточность

## Введение

Глобальная эпидемия ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Их сочетание формирует порочный круг метаболических нарушений, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сосудов, объединяемым понятием кардиоваскулярного ремоделирования. Данный процесс включает гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическую дисфункцию, фиброз и эндотелиальную дисфункцию, что в итоге проявляется сердечной недостаточностью (СН), в частности с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) [3, 4]. Терапия СД 2 типа исторически была сфокусирована на контроле и компенсации гликемии, и многие сахароснижающие препараты не оказывали существенного влияния на кардиоваскулярные исходы и процессы ремоделирования.

Появление агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), таких как семаглутид, положило начало новой эры в кардиометаболической медицине. По данным исследования SUSTAIN-6, впервые показано, что применение семаглутида не только безопасно, но и превосходит плацебо в снижении риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) у пациентов с СД 2 типа [2]. Существенным прорывом стало исследование STEP-HFpEF, результаты которого свидетельствовали о прямом влиянии семаглутида в дозе 2,4 мг на симптомы, течение и патофизиологию СН у пациентов с ожирением [3].

*Цель* данной обзорной статьи – проанализировать современные данные о кардиометаболических особенностях ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне терапии семаглутидом в дозе 2,4 мг у пациентов с ожирением и СД 2 типа.

## Стратегия поиска информации

Настоящая работа представляет собой комплексный обзор, выполненный методом целенаправленного отбора и критической оценки научных публикаций из рецензируемых международных медицинских журналов высокого ранга. Основное внимание уделялось крупным рандомизированным клиническим исследованиям, их post-hoc анализам, систематическим обзорам и фундаментальным работам, посвященным применению семаглутида у пациентов с кардиометаболическими нарушениями. Стратегия идентификации источников включала приоритетный анализ публикаций по ключевым исследовательским программам SUSTAIN, STEP и STEP-HFpEF за 2016–2024 гг. Критериями отбора служили фокус на изучении эффектов семаглутида в дозе 2,4 мг, оценка параметров кардиоваскулярного ремоделирования, метаболических показателей и механизмов действия. Отбор источников для данного обзора проводился путем целенаправленного поиска в крупнейших международных рецензируемых медицинских журналах, таких как Lancet, JAMA, New England Journal of Medicine, Diabetes, Obesity and Metabolism и других. Из источников извлекались данные о дизайне исследований, популяциях пациентов, динамике

клинических, эхокардиографических и лабораторных параметров, с последующим тематическим группированием и синтезом информации.

Критериями включения источников в поиск были: принадлежность публикации к категории рандомизированных клинических исследований, метаанализов, систематических обзоров или фундаментальных исследований с высоким уровнем доказательности; фокус на препарате семаглутид; освещение вопросов кардиоваскулярных исходов, сердечно-сосудистого ремоделирования, метаболических эффектов (масса тела, гликемия) и связанных с ними механизмов действия. Особый приоритет был отдан исследованиям по изучению семаглутида в дозе 2,4 мг (программа STEP, STEP-HFpEF).

## Кардиоваскулярные исходы и безопасность

В исследовании SELECT (A.M. Lincoff и соавт., 2023 г.) расширено понимание кардиопротективного действия семаглутида: согласно его данным отмечено снижение риска ЗР-МАСЕ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 20% у пациентов с ССЗ и ожирением, но без сахарного диабета [5]. Этот результат свидетельствует о том, что препарат арГПП-1 не только улучшает гликемический контроль, но и обладает кардиопротективными и метаболическими свойствами.

Исследование SUSTAIN-6 (S.P. Marso и соавт., 2016 г.) стало ключевым, в нем продемонстрировано статистически значимое снижение риска ЗР-МАСЕ на 26% у пациентов с СД 2 типа, получавших семаглутид (0,5 и 1,0 мг) по сравнению с плацебо [2]. Согласно результатам post-hoc анализа SUSTAIN-6, семаглутид по сравнению с плацебо снизил риск МАСЕ у всех участников, включенных в исследование, независимо от пола, возраста или профиля риска ССЗ [6]. Долгосрочное наблюдение подтвердило устойчивость этого кардиопротективного эффекта [7]. В крупном метаанализе S.L. Kristensen и соавт. (2019 г.) подтверждено влияние арГПП-1 на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта, а также выявлена тенденция к снижению риска госпитализации по поводу СН [8]. Наиболее убедительные данные о прямом влиянии на кардиоваскулярное ремоделирование получены в исследовании STEP-HFpEF (M.N. Kosiborod и соавт., 2023 г.) [3]. У пациентов с HFpEF и ожирением семаглутид в дозе 2,4 мг значительно уменьшал симптомы СН (согласно опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-CSS), повышал переносимость физической нагрузки (увеличивая расстояние в тесте шестиминутной ходьбы) и приводил к значительному снижению уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок) и массы тела [3]. В углубленном анализе J. Butler и соавт. 2023 г. показано, что эти положительные эффекты не зависели от наличия диабета [9]. В фундаментальных исследованиях раскрыты механизмы действия рецепторов ГПП-1: их активация в кардиомиоцитах напрямую подавляет апоптоз и окислительный стресс [10, 11]. Хотя прямое доказательство снижения массы миокарда ЛЖ при использовании семаглутида еще ожида-

ется, в исследовании лираглутида (M.V. Bizino и соавт., 2019 г.) с использованием магнитно-резонансной томографии сердца доказана способность арГПП-1 уменьшать массу миокарда ЛЖ и улучшать его функцию [4]. Согласно данным обзора J.R. Ussher и соавт., прием арГПП-1 способствует восстановлению нормального сосудистого тонуса. Важным для этого процесса является активация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в клетках сосудов, что приводит к усилению выработки оксида азота (NO) – главного эндогенного медиатора вазодилатации [12].

Исследования программы STEP однозначно доказали влияние семаглутида в дозе 2,4 мг на снижение массы тела. В STEP 1 (J.P.H. Wilding и соавт., 2021 г.) у пациентов с ожирением без СД 2 типа было достигнуто значительное снижение веса [13]. В STEP 2 (M. Davies и соавт., 2021 г.) подтвержден этот эффект у пациентов с СД 2 типа и ожирением, сопровождающийся улучшением гликемического контроля [14]. В исследовании STEP 8 (D.M. Rubino и соавт., 2022 г.) семаглутид в дозе 2,4 мг превзошел лираглутид в дозе 3,0 мг в отношении снижения массы тела у людей с избыточным весом или ожирением без диабета [15]. Ключевым механизмом семаглутида является действие на центры голода и насыщения в гипоталамусе [16]. Уменьшение массы тела признано критически важным компонентом в снижении нагрузки на сердце и кардиоваскулярного риска [17]. В метаанализе N. Sattar и соавт. (2021 г.) отметили, что терапия арГПП-1 снижала MACE на 14%, госпитализации по поводу СН – на 11% без увеличения риска тяжелой гипогликемии, ретинопатии или побочных эффектов со стороны поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа и повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ [18]. В исследовании J.V. Hjersted и соавт. (2017 г.) показано, что семаглутид улучшает постпрандиальный липидный обмен [19]. В систематическом обзоре V. Park и соавт. 2024 г. подтверждена роль арГПП-1 в защите сосудистой системы [20]. При анализе исследований SUSTAIN-6 и LEADER J.F.E. Mann и соавт. в 2021 г. показали, что семаглутид замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает риск развития и прогрессирования диабетической нефропатии [21]. В обзоре S.L. Kristensen и соавт. 2019 г. детализированы механизмы нефропротекции арГПП-1, включая снижение внутриклубочкового давления, противовоспалительный и антифибротический эффекты [8]. Улучшение почечной функции косвенно, но существенно снижает кардиоваскулярную нагрузку.

### Скрининг и диагностика

Ключевое значение приобретает идентификация пациентов, которые получают максимальную пользу от применения семаглутида в дозе 2,4 мг. Данные исследований требуют пересмотра подходов к скринингу. Основное внимание должно быть уделено пациентам с сочетанием СД 2 типа и ожирения (исследования STEP 2 [14], SUSTAIN-6 [2]), с СН, HFrEF и ожирением, независимо от того, есть ли у них диабет (исследование STEP-HFrEF [3, 9]), а также с высоким кардиоваскулярным риском, требующим контроля

не только гликемии, но и сопутствующих рисков, включая массу тела, артериальное давление и липидный профиль [2, 19, 22].

Диагностический алгоритм должен включать оценку антропометрических данных (индекс массы тела, окружность талии), гликемических параметров (HbA1c), показателей функции сердца (эхокардиография, включая оценку диастолической функции и массы миокарда ЛЖ), маркеров воспаления (С-реактивный белок) и функции почек (СКФ, альбуминурия) [3, 4, 21].

### Обсуждение

Проведенный анализ позволяет утверждать, что семаглутид в дозе 2,4 мг представляет собой принципиально новый терапевтический агент в кардиометаболической медицине. Его эффекты выходят далеко за рамки сахароснижающего действия.

Мы наблюдаем синергию множественных механизмов, направленных на ключевые звенья патологического ремоделирования. Во-первых, мощное снижение массы тела [13, 14] приводит к гемодинамической разгрузке сердца, уменьшая пред- и посленагрузку, что является фундаментальным условием для обратного развития гипертрофии миокарда ЛЖ. Во-вторых, прямое кардиопротективное действие через рецепторы ГПП-1, выражающееся в подавлении апоптоза и окислительного стресса, создает основу для улучшения выживаемости кардиомиоцитов и предотвращения фиброза [10–12]. В-третьих, значимое улучшение функции эндотелия, продемонстрированное в обзоре V. Park и соавт. 2024 г., способствует поддержанию нормального уровня периферического сосудистого сопротивления, улучшению коронарной перфузии и замедляет прогрессирование атеросклероза [20].

Результаты исследования STEP-HFrEF [3, 19] являются клиническим подтверждением этой гипотезы. Уменьшение выраженности симптомов СН и улучшение переносимости физической нагрузки у этой сложной категории пациентов, для которой ранее практически не существовало эффективной фармакотерапии, указывает на то, что семаглутид в дозе 2,4 мг активно вмешивается в патофизиологию ремоделирования при HFrEF, ассоциированной с ожирением. Кроме того, нефропротективный эффект препарата [21] замыкает кардиоренальную ось, дополнительно снижая общую кардиоваскулярную нагрузку и улучшая долгосрочный прогноз. В метаанализе S.L. Zheng и соавт. 2018 г. подтверждено, что терапия арГПП-1 ассоциирована со снижением общей смертности [23], что является конечной целью любой терапии.

Отдельного обсуждения заслуживает влияние терапии арГПП-1 на состав тела и риск развития саркопении. Существенное снижение массы тела, являющееся краеугольным камнем кардиометаболической пользы семаглутида, может сопровождаться потерей мышечной ткани, что крайне нежелательно для пожилых пациентов с СД 2 типа, у которых часто имеется пресаркопения [24]. В этом случае необходимо комбинирование терапии арГПП-1 с адекватным

потреблением белка (1,0–1,2 г/кг массы тела) и регулярными физическими нагрузками [25].

Таким образом, семаглутид в дозе 2,4 мг можно охарактеризовать как препарат, способный не просто облегчать симптомы, но и модифицировать течение кардиометаболического заболевания. Однако немаловажное значение имеют рекомендации по нутритивной поддержке и физической активности пациентов для большей кардиометаболической пользы.

## Заключение

На основании всестороннего обзора литературы можно сделать вывод, что применение семаглутида меняет терапевтический подход к пациенту с кардиометаболическими нарушениями. Данный препарат перемещает фокус с изолированного контроля гликемии на комплексное управление кардиометаболическим здоровьем. Семаглутид способен не только снижать риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и непосредственно воздействовать на структурные и функциональные компоненты

ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Особенность терапевтического действия препарата заключается во многоуровневых механизмах кардиопротекции, сочетающих прямое влияние на кардиомиоциты через рецепторы ГПП-1 с мощными опосредованными эффектами, включающими значительное снижение массы тела, улучшение функции эндотелия, контроль метаболических параметров и нефропротекцию. Особого внимания заслуживают данные исследования STEP-HFrEF, подтверждающие способность семаглутида в дозе 2,4 мг эффективно облегчать проявления СН у пациентов с HFrEF и ожирением и повышать их физическую активность. Семаглутид представляет собой препарат, открывающий новые возможности для улучшения прогноза и качества жизни у растущей популяции пациентов с ожирением и СД 2 типа, находящихся в группе высокого кардиоваскулярного риска и риска развития сердечной недостаточности. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Литература

1. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (4): 311–322.
2. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1834–1844.
3. Kosiborod M.N., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (12): 1069–1084.
4. Bizino M.B., Jazet I.M., Westenberg J.J.M., et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 55.
5. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (24): 2221–2232.
6. Leiter L.A., Bain S.C., Hramiak I., et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 73.
7. Lingvay I., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 31 (1): 111–122.
8. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (10): 776–785.
9. Butler J., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 82 (22): 2087–2096.
10. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Вологова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (1): 66–75.
11. Демидова Т.Ю., Никитин И.Г., Кисляк О.А., Стародубова А.В. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в управлении кардиометаболическим здоровьем. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 5 (4): 76–88.
12. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023; 20 (7): 463–474.
13. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (11): 989–1002.
14. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10278): 971–984.
15. Rubino D.M., Greenway F.L., Khalid U., et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327 (2): 138–150.
16. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, and control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (9): 1242–1251.

17. Lingvay I., Sumithran P., Cohen R.V., et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022; 399 (10322): 394–405.
18. Sattar N., Lee M.M.Y., Kristensen S.L., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (10): 653–662.
19. Hjerpsted J.B., Flint A., Brooks A., et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20 (3): 610–619.
20. Park B., Bakbak E., Teoh H., et al. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2024; 326 (5): H1159–H1176.
21. Mann J.F.E., Buse J.B., Idorn T., et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory analysis from the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2021; 23 (9): 2058–2066.
22. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (2): 21–29.
23. Zheng S.L., Roddick A.J., Aghar-Jaffar R., et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (15): 1580–1591.
24. Cryuz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31.
25. Deutz N.E.P., Bauer J.M., Barazzoni R., et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin. Nutr*. 2014; 33 (6): 929–936.

## Cardiometabolic Features of Remodeling of the Cardiovascular System when Using Semaglutide in Patients with Obesity and Diabetes Mellitus Type 2

A.Z. Ismailova<sup>1</sup>, M.A. Dudina, PhD<sup>1,2</sup>, A.S. Ametov, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Asiyat Z. Ismailova, ismailovaasya99@mail.ru

**Aim.** To analyze the effect of semaglutide at a dose of 2.4 mg on the processes of cardiometabolic remodeling in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus over the past 10 years.

**Key points.** A comprehensive analysis of data in the PubMed database for the period 2016–2024, a systematic analysis of data from large randomized clinical trials (SELECT, SUSTAIN-6, STEP 2, STEP-HFpEF), their post-hoc analyses, systematic reviews, meta-analyses and fundamental work were carried out. It has been shown that semaglutide at a dose of 2.4 mg significantly reduces the incidence of major adverse cardiovascular events by 20% in patients with obesity and cardiovascular pathology without diabetes (SELECT) and by 26% in patients with diabetes mellitus 2 (SUSTAIN-6). The STEP-HFpEF study was a breakthrough, showing that semaglutide 2.4 mg significantly improves symptoms, exercise tolerance, and quality of life in patients with preserved ejection fraction (HFpEF) heart failure and obesity, directly affecting the components of cardiac remodeling. Semaglutide 2.4 mg provides outstanding weight loss (STEP studies) and improved glycemic control (STEP 2), leading to cardiac relief. Cardioprotection (decrease in LV myocardial hypertrophy and an improvement in diastolic function) is mediated not only by a decrease in body weight and glycemia, but also by a direct effect on key pathogenesis links: improvement of the lipid profile, reduction of systemic inflammation and oxidative stress, normalization of endothelial function and reduction of blood pressure. Semaglutide also slows down the decrease in glomerular filtration rate and the progression of nephropathy, which indirectly but significantly reduces the overall cardiovascular load. Additionally, it improves the lipid profile, reduces markers of inflammation and oxidative stress. The drug significantly improves endothelium-dependent vasodilation, which indicates the restoration of endothelial function.

**Conclusion.** Semaglutide at a dose of 2.4 mg is a drug with a complex cardiometabolic effect. Its therapeutic potential lies in its ability to purposefully influence the key pathogenetic mechanisms of cardiovascular remodeling: myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction, fibrosis and endothelial dysfunction. The combination of powerful weight loss, improved metabolic parameters, and direct cardioprotective and vasoconstrictive effects makes it possible to consider Semaglutide 2.4 mg as a disease-modifying therapy for patients with obesity and type 2 diabetes who are at high cardiovascular and cardio-insufficiency risk.

**Keywords:** obesity, diabetes mellitus type 2, cardiometabolic remodeling, 3P-MACE, GLP-1, heart failure



# Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



## Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

## Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

# Эффективность гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: анализ барьеров и перспектив

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, З.С. Геворкян<sup>1,2</sup>, М.В. Макаровская, к.м.н.<sup>1,2</sup>,  
Н.А. Анисимов<sup>1,2</sup>, И.М. Хапохов<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Геворкян З.С., Макаровская М.В. и др. Эффективность гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: анализ барьеров и перспектив. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-40-48

**Цель.** Проанализировать причины разрыва между современными клиническими рекомендациями по лечению дислипидемии и реальными результатами в амбулаторной практике Российской Федерации, а также предложить практические алгоритмы и организационные решения для повышения частоты достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

**Основные положения.** В статье представлен анализ причин устойчивого разрыва между клиническими рекомендациями по лечению дислипидемии и реальными результатами в амбулаторной практике Российской Федерации. Показано, что, несмотря на высокую распространенность гиперхолестеринемии (58,8%) и наличие эффективных гиполипидемических препаратов, охват лечением не превышает 7,6%, а целевых уровней ХС ЛНП достигают не более 15–20% пациентов высокого риска. Основными барьерами, препятствующими эффективному контролю дислипидемии, являются клиническая инерция (нежелание врачей интенсифицировать терапию при недостижении целей), низкая приверженность пациентов, обусловленная отсутствием симптомов и страхом побочных эффектов, а также организационные и экономические ограничения системы здравоохранения, включая сложность доступа к инновационным препаратам и недостаточную преемственность между уровнями помощи. В качестве перспективных решений предложены внедрение стандартизированных алгоритмов интенсификации терапии, создание региональных липидных центров, развитие цифровых технологий мониторинга приверженности и оптимизация маршрутизации пациентов для своевременного назначения ингибиторов PCSK9.

**Заключение.** Достижение целевых уровней липидов требует комплексного подхода, включающего обязательный контроль эффективности лечения, своевременную интенсификацию терапии, расширение доступа к современным препаратам и системные организационные изменения, что позволит сократить разрыв между рекомендациями и реальной клинической практикой и снизить сердечно-сосудистую смертность.

**Ключевые слова:** дислипидемия, ХС ЛНП, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемическая терапия, клиническая инерция, ингибиторы PCSK9

## Введение

Дислипидемия, характеризующаяся нарушением обмена липопротеидов, является ведущим модифицируемым фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ).

Несмотря на наличие эффективных гиполипидемических препаратов и четких клинических рекомендаций, в реальной амбулаторной практике сохраняется несоответствие между установленными

в них целевыми уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и фактическим достижением этих целей. В Российской Федерации этот разрыв приобретает характер системной проблемы: при высокой распространенности дислипидемии (58,8%) охват лечением не превышает 7,6%, а целевых уровней ХС ЛНП достигают не более 15–20% пациентов высокого риска [1–4, 5].

Анализ причин этого несоответствия позволяет выделить несколько ключевых барьеров: клиническую инерцию – нежелание врачей интенсифицировать терапию при недостижении целей [6]; низкую приверженность пациентов, обусловленную отсутствием симптомов и страхом побочных эффектов [7], а также организационные и экономические ограничения системы здравоохранения, включая сложность доступа к инновационным препаратам и недостаточную преемственность между уровнями помощи [5, 8].

Цель настоящей статьи – на основании анализа современных клинических рекомендаций, эпидемиологических и экономических данных предложить практические алгоритмы преодоления барьеров в достижении целевых уровней липидов.

## Материал и методы

Настоящий обзор выполнен в формате аналитического литературного исследования. Поиск публикаций проводился в российских и международных базах данных (PubMed, eLIBRARY, Scopus, Web of Science), а также на официальных сайтах профессиональных сообществ (European Society of Cardiology, ESC/European Atherosclerosis Society, EAS, Российское кардиологическое общество, Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA)) и в национальных клинических рекомендациях. В анализ включены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), крупных эпидемиологических и фармакоэкономических исследований, мета-анализов, систематических обзоров, консенсусные документы экспертных сообществ, опубликованные преимущественно в 2015–2025 гг. Дополнительно использованы данные российских популяционных исследований и нормативные документы, регламентирующие ведение пациентов с дислипидемией.

Критерии включения: наличие сведений о распространенности дислипидемии, достижении целевых уровней ХС ЛНП, эффективности и безопасности гиполипидемической терапии, а также публикации, посвященные барьерам внедрения клинических рекомендаций в реальную практику. Исключались работы с недостаточной методологической прозрачностью, малым объемом выборки без клинической значимости результатов и дублирующие публикации.

Отбор источников осуществлялся по релевантности теме обзора. Анализ проводился с позиций доказательной медицины с акцентом на клиническую значимость результатов, сопоставление международных и российских данных, а также выявление организационных и практических аспектов, влияющих на достижение целевых уровней липидов в амбулаторной практике.

## Эпидемиолого-экономический контекст в РФ

Эпидемиологический ландшафт в РФ:  
вызовы и возможности

Эпидемиологическая ситуация в России характеризуется высокой распространенностью дислипидемии и сохраняющимся разрывом между рекомендациями и реальной клинической практикой. Для понимания

причин сложившейся ситуации принципиальное значение имеют не только количественные показатели, но и анализ барьеров, препятствующих эффективному внедрению клинических рекомендаций. В исследовании Е.И. Усовой и соавт. (2025), основанном на опросе 788 врачей, 124 руководителей медицинских организаций и 48 главных внештатных специалистов из 84 субъектов РФ, выделены ключевые округ-специфичные ограничения [9]. Наиболее значимые из них представлены в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наряду с традиционно низкими показателями охвата терапией и достижения целевых уровней ХС ЛНП в реальной клинической практике сохраняются выраженные региональные различия доступности диагностических и терапевтических возможностей. Особого внимания заслуживает ограниченный доступ к исследованию липопротеида(а) и инструментальным методам верификации субклинического атеросклероза в Сибирском и Уральском федеральных округах, а также крайне низкая частота скрининга семейной гиперхолестеринемии (СГХС) с использованием диагностических критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) в Уральском и Северо-Кавказском округах.

Важной проблемой остается назначение неоптимальных доз статинов пациентам высокого и очень высокого риска, что наиболее выражено в Северо-Кавказском,

Таблица 1. Ключевые эпидемиологические показатели и барьеры контроля дислипидемии в РФ

Показатель/барьер	Значение/характеристика, %
Распространенность гиперхолестеринемии (ХС $\geq 5,0$ ммоль/л)	58,8
Распространенность повышенного уровня ХС ЛНП ( $\geq 3,0$ ммоль/л)	68,0
Охват гиполипидемической терапией	7,6
Достижение целевого уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л у пациентов с АССЗ	15–20
Осведомленность населения об уровне своего холестерина	40,6
Ограничение доступа к исследованию липопротеида(а) и инструментальным методам диагностики	> 80 (наиболее выражено в СФО и УФО)
Низкая частота скрининга СГХС	> 85 (наиболее выражена в УФО и СКФО)
Назначение неоптимальных доз статинов пациентам высокого риска	40–53 (наиболее выражено в СКФО, СЗФО, ЦФО)
Низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП	42–57 (наиболее выражена в ЦФО, СКФО, СФО)
Недостаточная информированность пациентов	63–75 (наиболее выражена в СФО, СКФО, ЮФО)
Дефицит ресурсов для создания липидных центров/кабинетов	72–83 (наиболее выражен в УФО, ДФО, ЮФО)
Отсутствие возможности ведения регистров СГХС, непереносимости статинов	57–75 (наиболее выражено в СКФО, ДФО, СЗФО, ЦФО)

Примечание. СФО – Сибирский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЦФО – Центральный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Северо-Западном и Центральном округах. Следствием этого является низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, фиксируемая руководителями медицинских организаций и главными внештатными специалистами в Центральном, Северо-Кавказском и Сибирском округах.

Отдельного внимания заслуживает недостаточная информированность пациентов о необходимости регулярного приема гиполипидемической терапии, наиболее остро проявляющаяся в Сибирском, Северо-Кавказском и Южном федеральных округах. Организационные ограничения: дефицит ресурсов для создания липидных центров и отсутствие унифицированных подходов к ведению регистров пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и непереносимостью статинов – дополняют картину системных проблем.

Таким образом, выявленные барьеры подчеркивают необходимость разработки не только унифицированных клинических алгоритмов, но и регионально адаптированных организационных решений, учитывающих специфику каждого федерального округа и уровней оказания медицинской помощи.

**Экономическое бремя: обоснование инвестиций в контроль**  
Неконтролируемая дислипидемия генерирует колоссальные прямые и косвенные затраты в системе здравоохранения и экономике в целом. Прямые расходы обусловлены лечением осложнений АССЗ: острый коронарный синдром, инсульт, реваскуляризации. Только экономический ущерб от инфаркта миокарда в 2016 г. достиг 213,2 млрд руб. Косвенные потери, включающие снижение производительности труда, инвалидизацию и преждевременную смертность, составляют более 90% совокупного бремени ССЗ, а суммарный ущерб для ВВП РФ оценивается в 2–3% ежегодно. Анализ «затраты – эффективность» демонстрирует, что, несмотря на высокую стоимость ингибиторов PCSK9, в группах очень высокого риска они являются рентабельным вмешательством: инвестиции в интенсивную липидснижающую терапию окупаются за 3–5 лет благодаря предотвращению дорогостоящих повторных осложнений [10, 11].

### **Теоретические основы: от физиологии до атерогенеза**

Физиология липидного обмена: краткий обзор ключевых путей

Липидный гомеостаз представляет собой строго регулируемую систему транспорта, синтеза и катаболизма жиров. Холестерин синтезируется в гепатоцитах через мевалонатный путь, ключевым ферментом которого является 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) – мишень статинов. ЛНП образуются из липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и доставляют холестерин к периферическим тканям через взаимодействие с рецептором ЛНП (LDLR) [12], экспрессия которого контролируется белком PCSK9, который направляет рецептор на лизосомальную деградацию (мишень ингибиторов

PCSK9) [13]. Нарушение любого звена этой системы приводит к накоплению атерогенных частиц в крови.

### **Патофизиология атерогенеза: роль дислипидемии**

Накопление циркулирующих ЛНП в субэндотелиальном пространстве артерий – начальный этап атерогенеза. Здесь частицы подвергаются модификациям (окисление, гликозилирование), что превращает их в мощный провоспалительный стимул [14]. Модифицированные ЛНП захватываются макрофагами, формируя пенные клетки – основу атеросклеротической бляшки. Этот процесс сопровождается хроническим вялотекущим воспалением сосудистой стенки, что в итоге приводит к фиброзу, нестабильности бляшки и тромбозу [15].

Концепции «чем ниже, тем лучше» и «чем дольше, тем лучше» в отношении ХС ЛНП имеют прочное патофизиологическое обоснование. В метаанализе РКИ подтверждена линейная зависимость между снижением ХС ЛНП и уменьшением риска крупных сосудистых событий: каждые 1,0 ммоль/л снижения ЛНП ассоциированы с уменьшением риска на 22% за пять лет, без признака порогового эффекта вплоть до экстремально низких значений [16]. Это доказывает, что любое снижение ЛНП клинически значимо.

### **2025 г. – новые мишени и концепция остаточного риска**

Фокус современных исследований смещается на остаточный сердечно-сосудистый риск, который сохраняется даже при достижении целевых уровней ЛНП. Ключевые направления:

1. Липопротеид(а) (Лп(а)): признан независимым генетически детерминированным фактором риска. Повышенный уровень Лп(а) (> 50 мг/дл или > 125 нмоль/л) ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза и кальциноза аортального клапана. В 2026 г. продолжаются исследования олпасирана и пелакарсена – первых специфических препаратов для снижения Лп(а) на 80% и более [17, 18].
2. Ремнантные частицы (ремнантный холестерин): липопротеиды, богатые триглицеридами (ТГ), – хиломикроны, ЛОНП и их ремнанты – обладают прямым атерогенным потенциалом. Их уровень косвенно рассчитывают как разность общего уровня ХС и суммы уровней ХС ЛНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Контроль этого показателя особенно важен при метаболическом синдроме и сахарном диабете (СД) [19].
3. Аполипопротеин В (апоВ): поскольку каждая атерогенная частица (ЛНП, ЛОНП, Лп(а)) содержит одну молекулу апоВ, его уровень является интегральным показателем общего количества атерогенных липопротеидов. В 2024–2025 гг. набирает силу дискуссия о большей значимости уровня апоВ, чем ХС ЛНП, в оценке риска развития ССЗ [20].

### **Современные алгоритмы терапии и барьеры**

«Лестница» гиполипидемических препаратов

Достижение целевых уровней липидов у пациентов, особенно высокого и очень высокого сердеч-

но-сосудистого риска, требует последовательного применения гиполипидемических средств с различными, но взаимодополняющими механизмами действия. Современный терапевтический алгоритм выстраивается как многоуровневая система, где каждый последующий класс препаратов воздействует на альтернативные звенья метаболизма холестерина и липопротеидов.

Фундамент этой системы образуют статины: ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, они повышают экспрессию рецепторов ЛНП на гепатоцитах, обеспечивая выраженное снижение ХС ЛНП. Дополнительными преимуществами статинов являются: противовоспалительное действие, а также улучшение функции эндотелия и стабилизация атеросклеротической бляшки, но, к сожалению, у части пациентов монотерапия статинами не позволяет достичь целевых показателей, что диктует необходимость комбинированного подхода.

Следующий уровень – блокада всасывания холестерина в кишечнике с помощью эзетимиба, который обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 15–25% в комбинации со статинами, что делает данную комбинацию стандартом второй линии.

Принципиально иной уровень вмешательства представляют ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб): они связывают PCSK9, предотвращая деградацию рецепторов ЛНП, снижая ХС ЛНП на 50–60% при введении 1–2 раза в месяц. Инклисиран (малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (РНК)) подавляет синтез PCSK9 на шесть месяцев при однократной инъекции.

Параллельно развивалось направление пероральной таргетной терапии. Бемпедоевая кислота – первый представитель класса ингибиторов АТФ-цитратлиазы. Воздействуя на синтез холестерина в гепатоцитах на более раннем этапе, она обеспечивает в комбинации со статинами и/или эзетимибом дополнительное снижение ХС ЛНП на 17–28%. Отсутствие метаболизма через систему цитохрома Р450 и благоприятный профиль безопасности делают ее ценным инструментом при лечении пациентов с непереносимостью статинов.

Отдельно нужно сказать о препаратах, воздействующих преимущественно на богатые ТГ липопротеиды и ремнантные частицы, атерогенный потенциал которых в настоящее время признан самостоятельным фактором риска АССЗ. Фибраты (фенофибрат, гемфиброзил) усиливают  $\beta$ -окисление жирных кислот, повышают гидролиз ТГ под действием липопротеинлипазы и снижают синтез аполипопротеина С-III, обеспечивая снижение уровня ТГ на 30–50%. Благодаря этому фибраты достаточно эффективно корректируют уровень и ремнантного холестерина, косвенно оцениваемого как разность уровней общего ХС и суммы уровней ХС ЛНП и ХС ЛВП. Применение фибратов действенно при выраженной гипертриглицеридемии и при смешанной дислипидемии с низким базальным уровнем ХС ЛНП.

Принципиально иной механизм кардиопротекции реализует икозапент этил – высокоочищенный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты. В отличие

от стандартных биологически активных добавок с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК), он в дозе 4 г/сут снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеротромботическими заболеваниями и гипертриглицеридемией на фоне терапии статинами. Прием препарата показан при сохраняющейся гипертриглицеридемии ( $\geq 1,7$  ммоль/л) у пациентов с очень высоким риском ССЗ.

Завершают обзор гиполипидемических препаратов секвестранты желчных кислот, которые в современной клинической практике используются ограниченно в связи с высокой частотой побочных явлений, однако сохраняют нишевые позиции при определенных фенотипах дислипидемий.

Таким образом, современная фармакотерапия обеспечивает последовательное и комбинированное воздействие на все звенья липидного метаболизма – от синтеза холестерина в гепатоцитах до его всасывания в кишечнике и катаболизма рецепторов. Дифференцированный выбор препаратов с учетом индивидуального липидного профиля и сердечно-сосудистого риска позволяет персонализировать терапию и достигать целевых показателей у подавляющего большинства пациентов [16, 19, 21].

#### Алгоритм интенсификации гиполипидемической терапии в амбулаторной практике

Для преодоления клинической инерции необходим пошаговый, понятный алгоритм действий для терапевта.

1. Оценка риска и постановка цели (при наличии АССЗ, СД, другого заболевания).

2. Старт терапии:

- пациент без АССЗ (высокий риск) → статин высокой интенсивности;
- пациент с АССЗ (очень высокий риск) → статин высокой интенсивности + рассмотреть комбинацию с эзетимибом с самого начала.

3. Контроль через 4–6 недель – измерение уровня ХС ЛНП:

- цель достигнута: продолжать терапию, контроль через 6–12 мес;
- цель не достигнута (уровень ХС ЛНП  $\geq 1,4$  ммоль/л):
  - шаг 1 – убедиться в приверженности, усилить терапию до максимально переносимой дозы статина;
  - шаг 2 – добавить эзетимиб;
  - контроль через 4–6 недель, если цель не достигнута;
  - шаг 3 – рассмотреть назначение ингибитора PCSK9 в соответствии с локальными правилами и доступностью.

4. Пациенты с непереносимостью статинов: начинать с бемпедоевой кислоты или эзетимиба, с последующим добавлением/переходом на ингибиторы PCSK9.

Основные причины недостаточного контроля: взгляд врача и пациента

Понимание разницы в восприятии проблемы – первый шаг к ее решению (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ барьеров к достижению целевого уровня ХС ЛНП [9, 22, 23]

Барьер	Взгляд врача (перспектива системы)	Взгляд пациента (перспектива личности)	Практическое решение
Низкая приверженность	Пациент безответственный, не выполняет назначений	Забываю принимать/не понимаю, зачем пить таблетки каждый день, если ничего не болит	Упрощение режима (комбинированные таблетки, инклизиран), обучение, цифровые напоминания, мотивационное консультирование
Страх побочных эффектов (миалгии)	Опасаясь развития миопатии, лучше назначить низкую дозу	После таблеток болят мышцы, я слышал, они вредят печени	Активный диалог, разграничение эффекта ноцебо и истинной непереносимости, измерение КФК, смена статина, альтернативы (бемпедоевая кислота)
Сложность назначения новых препаратов	Оформление ингибитора PCSK9 – бюрократический кошмар, нет времени/квот	Врач сказал, что нужно дорогое лекарство, но его нет в поликлинике/не положено	Разработка упрощенных внутрибольничных протоколов, лоббирование расширения показаний в ОМС, обучение врачей
Низкая осведомленность о целях	Цель < 1,4 ммоль/л нереалистична для моих пациентов	Мой холестерин 5,0; врач сказал, что это норма для моего возраста	Обязательное образование врачей, наглядные материалы для пациентов («Ваша цель – как у космонавта»)

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа; ОМС – обязательное медицинское страхование.



Подход к пациентам с непереносимостью статинов

### Особые клинические ситуации

Пациенты с непереносимостью статинов

Это одна из наиболее частых и сложных проблем в практике. Ключевой принцип – активная диагностика и ступенчатый подход (рисунок) [22].

Шаг 1. Верификация и стратификация. Истинная непереносимость – миопатия с повышением уровня КФК > 4 ВГН (верхняя граница нормы) и гепатотоксичность – встречается редко (< 0,1%). Чаще имеет место эффект ноцебо (ожидание побочного действия). Необходимо исключить другие причины миалгий (гипотиреоз, дефицит витамина D).

Шаг 2. Рестратификация терапии:

- смена статина – переход на гидрофильный статин (розувастатин, правастатин) при непереносимости липофильного (аторвастатин, симвастатин);
- «метод малых доз» – назначение низкой дозы статина (например, розувастатина, 5 мг) через день с постепенной титрацией.

Шаг 3. Добавление нестатиновых препаратов:

- низкая доза статина + эзетимиб – эффективная и хорошо переносимая комбинация;
- бемпедоевая кислота – препарат первого выбора при доказанной непереносимости, особенно в комбинации с эзетимибом (фиксированная комбинация доступна).

Шаг 4. Переход на инъекционные препараты – при сохраняющейся непереносимости или недостаточной эффективности назначение ингибиторов PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб, инклизиран) является методом выбора [24].

### Сахарный диабет 2 типа

Дислипидемия при СД 2 типа (дислипидемия диабетиков) характеризуется высокими уровнями ТГ, низким ХС ЛВП и преобладанием мелких плотных атерогенных частиц ЛНП [25]. Цели терапии у пациентов с СД 2 типа и наличием АССЗ, поражения органов-мишеней или основных факторов риска – достижение уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л (очень высокий риск). При множественных факторах риска или повторных событиях может рассматриваться как цель достижение уровня ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л [6]. Выбор терапии:

- статины высокой интенсивности (аторвастатин, 40–80 мг, розувастатин, 20–40 мг) – основа лечения;
- комбинация с эзетимибом часто необходима для достижения строгих целей;
- контроль уровня ТГ – после достижения целевого уровня ЛНП при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л необходимо рассмотреть добавление икозапент этила (очищенные омега-3 ПНЖК), имеющего доказательства снижения рисков АССЗ (исследование REDUCE-IT) [26];
- интеграция с сахароснижающей терапией – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глифлозины оказывают умеренное положительное влияние на липидный профиль и обладают кардиопротективным действием.

### Семейная гиперхолестеринемия

Ранняя диагностика и агрессивное пожизненное лечение СГХС – залог профилактики преждевременных ССЗ. Диагностику необходимо проводить с использованием критериев Dutch Lipid Clinic Network или критериев Саймона Брума (Simon Broome familial hypercholesterolaemia register) (адаптированы для РФ). При уровне ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого или > 4,0 ммоль/л у ребенка необходима проверка наличия СГХС.

Тактика – «чем раньше, тем лучше»: назначение статинов возможно с 8–10-летнего возраста.

Цель терапии – снижение уровня ХС ЛНП более чем на 50% от исходного уровня и достижение уровня < 1,4 ммоль/л.

Выбор терапии – в большинстве случаев требуется комбинированная терапия с самого начала: статины высокой интенсивности + эзетимиб, при недостижении цели – незамедлительное добавление ингибиторов PCSK9 [27, 28].

Каскадный скрининг: обязательное обследование родственников первой степени родства пациента с СГХС – эффективная и экономически оправданная стратегия профилактики.

### Пожилые пациенты (≥ 75 лет)

Принцип «чем старше, тем выше риск» сохраняется, но требует учета сопутствующих факторов.

Оценка биологического возраста – критически важна оценка фрагильности, когнитивного статуса, полипрагмазии (риск межлекарственных взаимодействий), ожидаемой продолжительности жизни.

Стратегия терапии – у активных пожилых пациентов цели терапии идентичны таковым у более молодых (уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л при очень высоком риске). Терапию начинают с низких доз с медленной титрацией под контролем переносимости.

У пациентов с фрагильностью, деменцией, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни подход должен быть индивидуализирован. Допустимо менее агрессивное снижение (например, до уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л) для минимизации риска побочных эффектов и полипрагмазии [29, 30].

Мониторинг – особое внимание следует уделить диагностике работы почек (скорость клубочковой фильтрации), печени, мышечным симптомам.

### Обсуждение

Представленные в настоящей статье данные демонстрируют устойчивое несоответствие между клиническими рекомендациями и реальной клинической практикой ведения пациентов с дислипидемией. Анализ результатов крупных наблюдательных исследований последних лет позволяет выделить ключевые проблемные узлы, требующие системных решений [5, 8, 9].

В первую очередь это относится к частоте достижения целевых уровней ХС ЛНП – ключевого показателя эффективности терапии. По данным отечественных исследований, проведенных в предшествующий период, целевых уровней достигали не более 5–12% пациентов,

а охват терапией не превышал 50% [8]. Несмотря на некоторое улучшение ситуации в последние годы, данные литературы продолжают фиксировать сохраняющееся несоответствие между клиническими рекомендациями и реальной практикой, что проявляется в недостаточном охвате лечением, редком использовании комбинированной терапии и, как следствие, низкой частоте достижения целевых уровней даже у пациентов самого высокого риска [9].

Инерция в клинической практике – нежелание и/или отсутствие системных действий для интенсификации терапии – остается ключевым препятствием на пути к эффективному контролю дислипидемии [10, 12]. Согласно клиническим рекомендациям 2025 г., пациенты очень высокого риска должны достигать уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижения его не менее чем на 50% от исходного, а при повторных сердечно-сосудистых событиях – уровня ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л [7]. Реализация этих целей в подавляющем большинстве случаев требует не только назначения статинов в высоких дозах, но и своевременного подключения комбинированной терапии, прежде всего эзетимиба, а при его недостаточности – бемпедоевой кислоты и ингибиторов PCSK9 [4, 21].

В реальной клинической практике, даже при относительно высоком формальном охвате лечением, доля пациентов, получающих комбинированную терапию, остается неоправданно низкой и не соответствует их потребностям. В частности, назначение эзетимиба остается недостаточным, несмотря на доказанную эффективность и безопасность его добавления к статинам [8, 9]. Это прямое проявление клинической инерции на этапе усиления базисной терапии, которое продолжает фиксироваться в рутинной практике спустя годы после внедрения актуализированных клинических рекомендаций, предусматривающих раннее использование комбинированной стратегии [6].

Современные российские исследования указывают на системный характер этой проблемы. Назначение неоптимальных доз статинов, редкое использование комбинаций и низкая частота достижения целей фиксируются во всех федеральных округах, хотя и с разной степенью выраженности. При этом сохраняется расхождение в оценках между практикующими врачами, фиксирующими реальную клиническую картину, и административным персоналом, что само по себе является самостоятельным барьером, препятствующим своевременной коррекции терапии.

Закономерным следствием клинической инерции и недостаточного использования комбинированной терапии является сохранение высокой доли пациентов, не достигающих целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимой терапии статином и эзетимибом. Пациенты очень высокого риска, не достигающие цели на фоне комбинации этих двух препаратов, являются кандидатами для назначения ингибиторов PCSK9. Однако реальное назначение данной группы препаратов носит ограниченный характер [8, 9, 13, 21]. Отечественные эпидемиологические данные свидетельствуют об одних и тех же барьерах: высокой

Таблица 3. Ключевые проблемы контроля дислипидемии в РФ и направления их решения

Проблемный узел	Характеристика	Направления решения
Низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП	По данным отечественных исследований, целевых уровней достигают 5–12% пациентов; охват терапией не превышает 50%. Даже в группах очень высокого риска показатели остаются низкими	Обязательный контроль эффективности через 4–6 недель; своевременная интенсификация терапии; внедрение стандартизированных алгоритмов
Клиническая инерция	Нежелание/отсутствие системных действий для интенсификации терапии при недостижении целей; редкое использование комбинированной терапии (эзетимиб, ингибиторы PCSK9)	Обучение врачей; внедрение простых пошаговых алгоритмов; мотивационные программы; делегирование сложных случаев в специализированные центры
Недостаточное использование комбинированной терапии	Назначение эзетимиба остается недостаточным; комбинированная терапия применяется реже, чем требуется пациентам высокого риска	Раннее добавление эзетимиба к статинам; использование фиксированных комбинаций; разъяснение преимуществ комбинированной терапии
Региональные различия в доступности диагностики и терапии	Наиболее выражены в СФО, УФО, СКФО, ДФО: ограничен доступ к исследованию Лп(а), инструментальной диагностике, скринингу СГХС, липидным центрам	Разработка регионально адаптированных организационных решений; создание липидных центров; обеспечение доступности диагностических методов
Расхождение в оценках врачей и административного персонала	Врачи фиксируют реальную клиническую картину (низкий контроль); администрация склонна оценивать ситуацию как удовлетворительную	Улучшение коммуникации между уровнями системы здравоохранения; внедрение единых критериев оценки эффективности
Низкая доступность инновационных препаратов	Высокая стоимость препаратов; сложность оформления льготного обеспечения; отсутствие четкой маршрутизации; разночтения в представлениях о каналах получения терапии	Упрощение процедур льготного обеспечения; создание единой системы отбора и направления пациентов; информирование врачей о доступных каналах
Недостаточная информированность пациентов	Низкая приверженность терапии; непонимание целей лечения; страх побочных эффектов	Образовательные программы для пациентов; наглядные материалы («Ваша цель – как у космонавта»); цифровые инструменты мониторинга приверженности
Организационные ограничения	Дефицит ресурсов для создания липидных центров; отсутствие унифицированных регистров пациентов с СГХС и непереносимостью статинов; недостаточная преемственность между первичным и специализированным звеньями	Создание региональных липидных центров; внедрение регистров; обеспечение преемственности; оптимизация существующих процессов без привлечения значительных ресурсов

стоимости гиполипидемических препаратов, сложности оформления льготного обеспечения, отсутствии четкой маршрутизации, а в ряде случаев – отсутствии запроса со стороны медицинских организаций [10, 11]. Сохраняются разночтения в представлениях врачей и руководителей о доступных каналах получения инновационной терапии [9]. Это указывает на необходимость формирования единой, прозрачной и регионально адаптированной системы отбора и направления пациентов – кандидатов на наиболее эффективное, но пока труднодоступное лечение.

Представленные сведения о сохраняющемся разрыве между рекомендациями и реальной практикой ставят вопрос о выборе наиболее эффективных стратегий его преодоления. Внедрение стандартизированных алгоритмов интенсификации терапии и обучение врачей являются доступными и воспроизводимыми вмешательствами, не требующими значительных экономических затрат. Имеющиеся данные свидетельствуют, что подобные организационные меры позволяют существенно увеличить долю пациентов, достигающих целевых уровней липидов. Это указывает на то, что значительные резервы повышения качества помощи могут быть реализованы не только благодаря привлечению дополнительных ресурсов, но и путем оптимизации существующих процессов [8, 9, 12].

Вместе с тем для тиражирования и закрепления достигнутых результатов необходим комплекс системных решений. Создание региональных липидных центров и кабинетов, внедрение унифицированных подходов к ведению регистров пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и непереносимостью статинов, обеспечение преемственности между первичным звеном и специализированной помощью выходят за рамки компетенции отдельных учреждений и требуют координации усилий на региональном и федеральном уровнях.

Обобщая представленные данные, можно выделить основные проблемные узлы и соответствующие направления их решения, которые приведены в табл. 3.

### Заключение

Достижение целевых уровней липидов – комплексная управленческая, коммуникативная и экономическая проблема, требующая системного подхода.

Ключевой резерв – преодоление клинической инерции через внедрение простых стандартизированных алгоритмов, с обязательным контролем эффективности и своевременным подключением комбинированной терапии. Дополнительными направлениями выступают повышение доступности инновационных препаратов для наиболее тяжелых пациентов, развитие

диагностической инфраструктуры и устранение разрыва в восприятии проблемы между различными уровнями системы здравоохранения.

Перспективы связаны с интеграцией медицинских, цифровых и организационных решений. Внедрение систем поддержки принятия клинических решений, развитие предиктивной аналитики и цифровых технологий мониторинга приверженности создают основу для более персонализированного управления риском развития АССЗ. Появление новых терапевтических классов (ингибиторы ANGPTL3, препараты для снижения липопротеида(а), генно-терапевтические подходы) расширяет возможности контроля остаточного риска. Устойчивые изменения требуют реорганизации медицинской помощи на трех уровнях: врачебном (алгоритмизация, делегирование сложных случаев),

на уровне пациента (упрощение режимов терапии, партнерская коммуникация) и системном (оптимизация доступа к лечению, развитие превентивной инфраструктуры).

Представленные данные и предложенные решения могут быть использованы при разработке региональных программ улучшения контроля дислипидемии у пациентов самого высокого риска. Внедрение таких программ создает предпосылки для последовательного сокращения разрыва между клиническими рекомендациями и реальной практикой. ➔

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без грантов и финансовой поддержки общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

## Литература

1. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 29: 100624.
2. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2025; 46 (42): 4359–4378.
3. Piazza G., Desai N.R., Baber U., et al. Practical solutions for implementation of blood cholesterol guidelines in clinical practice. *Trends Cardiovasc. Med.* 2024; 34 (6): 371–378.
4. Fujino M., Di Giovanni G., Nicholls S.J. New approaches to lipoproteins for the prevention of cardiovascular events. *J. Atheroscler. Thromb.* 2025; 32 (3): 265–280.
5. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22 (8S): 3791.
6. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (5): 5471.
7. Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Полякова О.В. и др. Обновление рекомендаций ESC/EAS 2025 года по ведению пациентов с дислипидемиями. *Эффективная фармакотерапия.* 2025; 21 (34): 6–16.
8. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2023; 4 (53): 27–34.
9. Усова Е.И., Алиева А.С., Звартау Н.Э. и др. Барьеры на пути внедрения клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику в разрезе федеральных округов Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2025; 30 (5): 6323.
10. Ахмеджанов Н.М., Везикова Н.Н., Воевода М.И. и др. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. *Резолюция Национального научного совета экспертов. Кардиология.* 2019; 59 (5S): 58–64.
11. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатъева В.И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (9): 5521.
12. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (7): 1254–1274.
13. Schmidt A.F., Carter J.L., Pearce L.S., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10 (10): CD011748.
14. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021; 592 (7855): 524–533.
15. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20 (8): 589–610.
16. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (24): 2313–2330.
17. Cho L., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., et al. Design and rationale of Lp(a)HORIZON Trial: assessing the effect of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen on major cardiovascular events in patients with CVD and elevated Lp(a). *Am. Heart J.* 2025; 287: 1–9.
18. O'Donoghue M.L., Rosenson R.S., Gencer B., et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (20): 1855–1864.

19. Бубнова М.Г., Ежов М.В., Аронов Д.М. и др. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Российский кардиологический журнал. 2025; 30 (5): 6364.
20. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T., et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (12): 1287–1295.
21. Ray K.K., Troquay R.P.T., Visseren F.L.J., et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (2): 109–119.
22. Bytçi I., Penson P.E., Mikhailidis D.P., et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (34): 3213–3223.
23. Makhmudova U., Wolf M., Willfeld K., et al. Different perspectives of patients and physicians on LDL-C target achievement in the treatment of hypercholesterolemia: results on secondary prevention from the German PROCYON Survey. *Adv. Ther.* 2023; 40 (2): 460–473.
24. Meza-Contreras A., Wenczenovicz C., Ruiz-Arellanos K., et al. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine.* 2023; 79 (3): 430–436.
25. 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.
26. 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.
27. Watts G.F., Gidding S.S., Hegele R.A., et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023; 20 (12): 845–869.
28. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (25): 2277–2291.
29. Gencer B., Marston N.A., Im K., et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020; 396 (10263): 1637–1643.
30. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология.* 2020; 60 (6): 119–132.

### The Effectiveness of Lipid-Lowering Therapy in Outpatient Practice: Analysis of Barriers and Prospects

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Z.S. Gevorkyan<sup>1,2</sup>, M.V. Makarovskaya, PhD<sup>1,2</sup>, N.A. Anisimov<sup>1,2</sup>, I.M. Khapokhov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

**Aim.** To analyze the reasons for the gap between current clinical guidelines for the treatment of dyslipidemia and actual results in outpatient practice in the Russian Federation, and to propose practical algorithms and organizational solutions for increasing the rate of achieving target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in patients at high and very high cardiovascular risk.

**Key points.** This article analyzes the reasons for the persistent gap between clinical guidelines for the management of dyslipidemia and real-world outcomes in outpatient practice in the Russian Federation. Despite the high prevalence of hypercholesterolemia (58.8%) and the availability of effective lipid-lowering drugs, treatment coverage does not exceed 7.6%, and target LDL-C levels are achieved in no more than 15–20% of high-risk patients. The main barriers to effective dyslipidemia management are clinical inertia (physicians' reluctance to intensify therapy when targets are not met), low patient adherence due to the absence of symptoms and fear of adverse effects, as well as organizational and economic limitations of the healthcare system, including limited access to innovative drugs and insufficient continuity of care. Proposed solutions include the implementation of standardized therapy intensification algorithms, establishment of regional lipid centers, development of digital adherence monitoring technologies, and optimization of patient referral pathways for timely prescription of PCSK9 inhibitors.

**Conclusion.** Achieving target lipid levels requires a comprehensive approach, including mandatory monitoring of treatment effectiveness, timely intensification of therapy, expanded access to modern drugs, and systemic organizational changes. This will help narrow the gap between recommendations and actual clinical practice and reduce cardiovascular mortality.

**Keywords:** dyslipidemia, LDL-C, atherosclerotic cardiovascular diseases, lipid-lowering therapy, clinical inertia, PCSK9 inhibitors

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



**Диалог с экспертом**



**1000+** онлайн-участников



**Изображения в 2 окнах** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



# Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа: современные возможности кардиопротективной терапии

М.В. Макаровская, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.А. Гуц<sup>1</sup>, Д.А. Ампарцумянц<sup>1,2</sup>,  
А.С. Рязанов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Макаровская М.В., Гуц А.А., Ампарцумянц Д.А., Рязанов А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа: современные возможности кардиопротективной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-50-57

**Цель.** Проанализировать текущие представления о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа (СД 2) и обобщить данные о кардиопротективных эффектах современных сахароснижающих препаратов.

**Основные положения.** СД 2 является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие кардиоваскулярных осложнений связано с гипергликемией, инсулинорезистентностью, липотоксичностью, окислительным стрессом и хроническим воспалением, которые способствуют прогрессированию атеросклероза и ремоделированию миокарда. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований показали, что при приеме ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) снижается риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и прогрессирования хронической болезни почек, а при приеме агонистов рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 (арГПП-1) уменьшается частота атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Появление двойных агонистов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП)/ГПП-1, таких как тирзепатид, расширяет возможности кардиометаболической терапии.

**Заключение.** Современная терапия СД 2 направлена не только на контроль гликемии, но и на снижение сердечно-сосудистого риска. Применение препаратов с доказанной кардиопротективной эффективностью является ключевым элементом персонализированного лечения пациентов с диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, иНГЛТ-2, арГПП-1, тирзепатид, кардиопротекция

## Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является одним из наиболее значимых хронических неинфекционных заболеваний современности и представляет серьезную глобальную медико-социальную проблему [1]. По данным Международной диабетической федерации, в 2024 г. число взрослых пациентов с диабетом в мире превысило 589 млн, причем значительная доля смертей в этой популяции обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2, 3]. Прогнозируемый рост распространенности СД до 853 млн случаев к 2050 г. подчеркивает масштаб будущей нагрузки на системы здравоохранения.

ССЗ являются ведущей причиной смертности среди пациентов с СД 2 и включают ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и диабетическую кардиомиопатию. Наличие диабета увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2–4 раза [1], а сочетание СД 2 с другими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия, формирует так называемый кардиометаболический континуум, характеризующийся прогрессирующим повреждением сосудов и миокарда. Традиционно стратегия лечения СД 2 была ориентирована преимущественно на достижение целевых

показателей гликемического контроля. Предполагалось, что снижение уровня гликированного гемоглобина позволит автоматически уменьшить риск сосудистых осложнений. Однако накопленные данные крупных рандомизированных клинических исследований последних лет продемонстрировали, что влияние гипогликемической терапии на сердечно-сосудистые исходы существенно варьирует в зависимости от фармакологического класса препаратов.

Переломным моментом в понимании роли сахароснижающей терапии стало проведение серии исследований сердечно-сосудистых исходов (cardiovascular outcome trials, CVOT), в которых было показано, что некоторые современные препараты обладают выраженными кардиопротективными свойствами, выходящими за рамки их гликемического эффекта. В частности, в исследовании EMPA-REG OUTCOME применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением риска госпитализации по поводу СН на 35% (отношение рисков (hazard ratio, HR) 0,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,85;  $p = 0,002$ ) и сердечно-сосудистой смертности на 38% (HR 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77;  $p < 0,001$ ), в DAPA-HF дапаглифлозин уменьшал риск ухудшения СН или сердечно-сосудистой смерти на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ), а в EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН на 25% (HR 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ) [4–8]. В свою очередь агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) показали способность снижать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий: в LEADER лираглутид уменьшал риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 13% (HR 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97;  $p = 0,01$ ), в SUSTAIN-6 семаглутид – на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95;  $p = 0,02$ ), а также снижал риск нефатального инсульта на 39% (HR 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99;  $p = 0,04$ ), тогда как в REWIND дулаглутид уменьшал риск MACE на 12% (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ) [3, 8–10].

Дополнительное подтверждение кардиопротективного потенциала инкретин-ориентированной терапии было получено в исследовании SELECT, где применение семаглутида у пациентов с ожирением без СД сопровождалось снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий на 20% (HR 0,80; 95% ДИ 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ) [11]. Эти результаты существенно расширили представления о механизмах действия современных сахароснижающих препаратов и привели к формированию новой концепции лечения СД 2 – кардиоренально-метаболической терапии.

Таким образом, современная диабетология и кардиология находятся на этапе значительной трансформации терапевтических подходов, где контроль гликемии рассматривается лишь как один из компонентов комплексной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска.

Целью настоящего обзора является анализ современных представлений о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 и обобщение доказательной базы применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и арГПП-1 для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений [4–11].

## Методология поиска информации

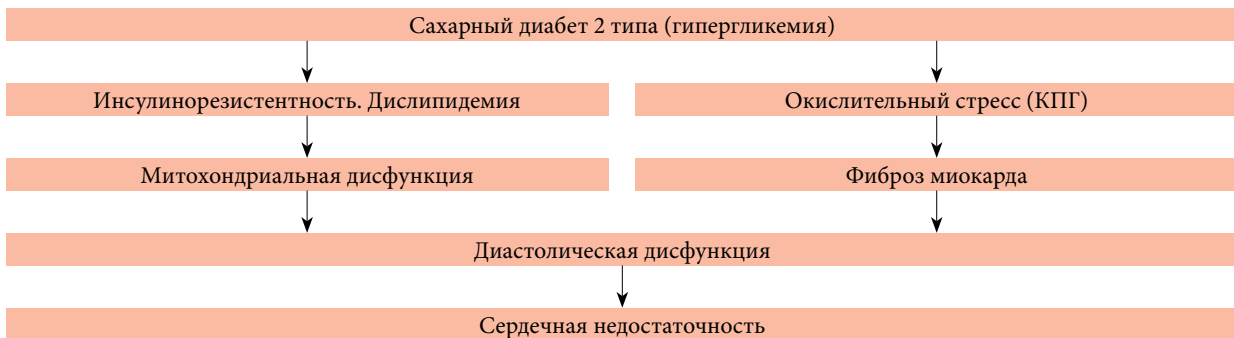
Поиск научных публикаций для данного аналитического литературного обзора проводился в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. В анализ включены публикации, посвященные патогенезу сердечно-сосудистых осложнений при СД 2, а также результатам применения современных классов сахароснижающих препаратов с доказанным кардиопротективным потенциалом.

При поиске использовались следующие ключевые слова и их комбинации: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, tirzepatide, cardiovascular outcomes, heart failure, cardiometabolic risk. Основное внимание уделялось крупным рандомизированным клиническим исследованиям сердечно-сосудистых исходов (EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND и SELECT), метаанализам, систематическим обзорам и современным клиническим рекомендациям международных профессиональных сообществ.

Критериями включения были публикации на английском и русском языках, содержащие данные о патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2, а также результаты клинических исследований эффективности иНГЛТ-2 и арГПП-1. Отбор публикаций осуществлялся на основании анализа названий, аннотаций и полного текста статей. В итоговый анализ были включены наиболее релевантные исследования, отражающие современные представления о кардиометаболической терапии и влиянии современных сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы.

## Патогенез сердечно-сосудистых осложнений при СД 2

Развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 представляет собой сложный каскад патофизиологических процессов, в котором гипергликемия и инсулинорезистентность выступают в роли триггеров структурно-функциональных изменений миокарда и сосудистой стенки. Хроническая гипергликемия запускает несколько ключевых механизмов повреждения. Прежде всего активируется полиоловый путь обмена глюкозы, что ведет к накоплению сорбитола и осмотическому стрессу клеток. Образуются конечные продукты гликирования (КПГ), которые «засакривают» белки сосудистой стенки – коллаген и эластин, приводя к ригидности сосудов. Взаимодействие КПГ с соответствующими рецепторами провоцирует хроническое сосудистое воспаление. Параллельно



#### Патогенез диабетической кардиомиопатии

развивается окислительный стресс: избыточная продукция активных форм кислорода в митохондриях снижает биодоступность оксида азота – главного фактора расслабления сосудов. Результатом становится стойкий вазоспазм и прогрессирование артериальной гипертензии [4].

В условиях инсулинорезистентности жировая ткань начинает активно высвобождать свободные жирные кислоты, что способствует формированию характерного диабетического липидного профиля и ускоренному развитию атеросклероза [4]: повышению уровня триглицеридов, снижению липопротеидов высокой плотности и преобладанию мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности, которые легко проникают в сосудистую стенку и быстро окисляются, формируя основу атеросклеротической бляшки. При СД 2 атеросклероз носит диффузный характер и развивается значительно быстрее, чем в общей популяции.

Поражение сердца при СД происходит даже при отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий – этот феномен получил название диабетической кардиомиопатии. Миокард переключается на преимущественное окисление жирных кислот, что требует больше кислорода и ведет к накоплению токсичных липидов в кардиомиоцитах (липотоксичности). Параллельно накопление гликированного коллагена в межклеточном пространстве левого желудочка способствует повышению его жесткости, что приводит к диастолической дисфункции – сердце не может полноценно расслабляться и наполняться кровью. Это ранний маркер СН с сохраненной фракцией выброса.

Инсулинорезистентность и гипергликемия напрямую стимулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую нервную систему, вызывая задержку в организме натрия и воды, спазм сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, что в конечном итоге истощает резервы миокарда.

Таким образом, формирование сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 обусловлено комплексным взаимодействием глюкозотоксичности, липотоксичности и хронического воспаления, приводящих к прогрессирующему повреждению сосудистой стенки и миокарда. Эти факторы трансформируют

функциональные нарушения в необратимые структурные изменения – фиброз и атеросклероз, что диктует необходимость раннего назначения препаратов с доказанной кардиопротекцией.

Для лучшего понимания механизмов формирования структурных изменений миокарда при СД 2 целесообразно рассмотреть основные патофизиологические этапы развития диабетической кардиомиопатии. В современных исследованиях показано, что ключевую роль в этом процессе играют гипергликемия, инсулинорезистентность, липотоксичность и хроническое воспаление, которые приводят к митохондриальной дисфункции и ремоделированию миокарда [5, 12]. В результате формируется характерный для диабета фенотип поражения сердца, включающий диастолическую дисфункцию, интерстициальный фиброз и снижение энергетической эффективности кардиомиоцитов.

Основные патогенетические механизмы развития диабетической кардиомиопатии представлены на рисунке.

Как видно из представленной схемы, развитие диабетической кардиомиопатии является многофакторным процессом. Хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность запускают каскад метаболических нарушений, включающий активацию окислительного стресса, образование конечных продуктов гликирования и нарушение энергетического обмена в кардиомиоцитах [13]. Эти процессы приводят к накоплению липидов в миокарде, развитию интерстициального фиброза и постепенному снижению диастолической функции левого желудочка. На поздних стадиях формируется клиническая картина СН, нередко с сохраненной фракцией выброса. Понимание патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при СД стало основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных не только на контроль гликемии, но и на снижение сердечно-сосудистого риска.

#### Современные подходы к кардиометаболической терапии

За последние годы было проведено несколько крупных рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших выраженные кардиопротективные эффекты иНГЛТ-2 и арГПП-1. Результаты

Таблица 1. Ключевые клинические исследования кардиопротективных сахароснижающих препаратов

Исследование	Год	Препарат (класс)	Популяция	Размер выборки	Основные результаты
EMPA-REG OUTCOME	2015	Эмпаглифлозин (иНГЛТ-2)	СД 2 + СС3	7020	Снижение СС смертности на 38% (HR 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77; $p < 0,001$ ) и госпитализации по поводу СН на 35% (HR 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85; $p = 0,002$ )
CANVAS Program	2017	Канаглифлозин (иНГЛТ-2)	СД 2 + высокий СС риск	10 142	Снижение риска МАСЕ, уменьшение прогрессирования почечной болезни
DECLARE-TIMI 58	2019	Дапаглифлозин (иНГЛТ-2)	СД 2 с СС3 или факторами риска	17 160	Снижение госпитализации по поводу СН
DAPA-HF	2019	Дапаглифлозин (иНГЛТ-2)	СН (HFrEF)	4744	Снижение риска ухудшения СН или СС смерти на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$ )
EMPEROR-Reduced	2020	Эмпаглифлозин (иНГЛТ-2)	СН со сниженной ФВ	3730	Снижение риска СС смерти или госпитализации по поводу СН на 25% (HR 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,001$ )
EMPEROR-Preserved	2021	Эмпаглифлозин (иНГЛТ-2)	СН с сохраненной ФВ	5988	Снижение риска госпитализации по поводу СН
DELIVER	2022	Дапаглифлозин (иНГЛТ-2)	HFrEF / HFpEF	6263	Снижение риска ухудшения СН или СС смерти
LEADER	2016	Лираглутид (арГПП-1)	СД 2 + высокий СС риск	9340	Снижение МАСЕ на 13% (HR 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97; $p = 0,01$ ) и СС смертности
SUSTAIN-6	2016	Семаглутид (арГПП-1)	СД 2 + высокий СС риск	3297	Снижение риска МАСЕ на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95; $p = 0,02$ ) и нефатального инсульта на 39% (HR 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p = 0,04$ )
REWIND	2019	Дулаглутид (арГПП-1)	СД 2	9901	Снижение риска МАСЕ на 12% (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p = 0,026$ ), особенно нефатального инсульта
SELECT	2023	Семаглутид (арГПП-1)	Ожирение + СС3 без диабета	17 604	Снижение риска инфаркта, инсульта и СС смерти на 20% (HR 0,80; 95% ДИ 0,72–0,90; $p < 0,001$ )
SURPASS-CVOT (продолжающееся)	2024	Тирзепатид (ГИП/ГПП-1)	СД 2	~ 13 000	Оценка влияния на сердечно-сосудистые исходы

Примечание. ФВ – фракция выброса; HFrEF – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; HFmrEF – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; HFpEF – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

указанных исследований существенно трансформировали терапевтические подходы к ведению пациентов с СД 2 и были интегрированы в современные международные и национальные клинические рекомендации по лечению СД и СС3 [6, 11–19]. Ключевые клинические исследования, определившие современную парадигму кардиометаболической терапии, представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, иНГЛТ-2 продемонстрировали наиболее выраженное влияние на снижение риска госпитализации по поводу СН и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП): в EMPA-REG OUTCOME госпитализация по поводу СН снижалась на 35% (HR 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85;  $p = 0,002$ ), а в DAPA-HF и EMPEROR-Reduced комбинированный риск ухудшения СН и сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ) и 25% (HR 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ) соответственно. В то же время арГПП-1 показали более значимый эффект в отношении снижения атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт

миокарда и инсульт: в LEADER риск МАСЕ уменьшался на 13% (HR 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97;  $p = 0,01$ ), в SUSTAIN-6 – на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95;  $p = 0,02$ ), а в REWIND – на 12% (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ) [14, 15, 20, 21].

Таким образом, данные препараты воздействуют на различные звенья кардиометаболического континуума, что делает возможным их дифференцированное или комбинированное применение у пациентов с СД 2. иНГЛТ-2 и арГПП-1 обладают рядом сходных кардиометаболических эффектов, несмотря на принадлежность к различным фармакологическим классам, однако механизмы их действия и клинические преимущества существенно различаются. иНГЛТ-2 в большей степени влияют на гемодинамические и кардиоренальные механизмы, тогда как арГПП-1 оказывают выраженное антиатеросклеротическое действие и способствуют снижению массы тела [6, 20, 21].

Сравнительная характеристика клинических эффектов данных классов препаратов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических эффектов иНГЛТ-2 и арГПП-1

Параметр	иНГЛТ-2	арГПП-1	Практический клинический вывод
НbA1c	Умеренное снижение НbA1c, эффект сохраняется независимо от инсулинорезистентности	Выраженное снижение НbA1c, особенно у пациентов с избыточной массой тела	арГПП-1 чаще обеспечивают более сильный гипогликемический эффект
Масса тела	Умеренное снижение массы тела за счет глюкозурии	Более выраженное снижение массы тела за счет центрального эффекта подавления аппетита и замедления опорожнения желудка	При ожирении и высоком атеротромботическом риске арГПП-1 нередко предпочтительнее
Артериальное давление	Снижают систолическое АД за счет натрийуреза и осмотического диуреза	Умеренно снижают АД преимущественно на фоне потери массы тела и улучшения эндотелиальной функции	иНГЛТ-2 особенно полезны пациентам с перегрузкой объемом и артериальной гипертензией
Госпитализации по поводу СН	Наиболее убедительное снижение риска; эффект класса подтвержден в исследованиях по HFrfEF, HFmrEF и HFpEF	Влияние на госпитализации по поводу СН менее выражено и менее стабильно в различных исследованиях	При наличии или высоком риске СН предпочтение обычно отдают иНГЛТ-2
Атеросклеротические события (МАСЕ)	Снижение МАСЕ возможно, но эффект менее выражен, чем относительно СН и почечных исходов	Более отчетливое снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и комбинированной МАСЕ у части препаратов этого класса	При преобладании атеросклеротического фенотипа риска МАСЕ выбор арГПП-1 предпочтительнее
Инсульт ишемический	Нейтральный или умеренный эффект в большинстве исследований	Более убедительное снижение риска инсульта, особенно в крупных CVOT	Пациентам с высоким цереброваскулярным риском предпочтительно назначение арГПП-1
Почечные исходы	Выраженная ренопротекция: замедление снижения СКФ, уменьшение альбуминурии, снижение риска почечных событий	Преимущественно уменьшают альбуминурию; почечная защита есть, но обычно менее выражена, чем у иНГЛТ-2	При ХБП или кардиоренальном континууме иНГЛТ-2 являются базовым выбором
Масса миокарда и ремоделирование	Благоприятное влияние за счет разгрузки миокарда, улучшения энергетики и уменьшения интерстициального стресса	Косвенное улучшение благодаря снижению массы тела, воспаления и атеросклеротического риска	Для пациентов с СН и ремоделированием миокарда более доказано назначение иНГЛТ-2
Переносимость и типичные нежелательные явления	Генитальные микозы, риск дегидратации, осторожность при низкой СКФ и кетоацидозе в особых ситуациях	Тошнота, рвота, снижение аппетита, реже – проблемы с переносимостью со стороны ЖКТ	Выбор часто зависит от фенотипа пациента и ожидаемой переносимости
Тип пациента	СД 2 + СН; СД 2 + ХБП; пациент с перегрузкой объемом	СД 2 + ожирение; СД 2 + атеросклеротическое ССЗ; высокий риск инсульта/инфаркта	Комбинация классов рациональна у части пациентов с выраженным кардиометаболическим риском

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Представленные данные свидетельствуют о том, что выбор оптимальной сахароснижающей терапии должен основываться не только на уровне гликемии, но и на клиническом фенотипе пациента. У пациентов с СН или ХБП предпочтение, как правило, отдают иНГЛТ-2, тогда как при наличии выраженного атеросклеротического поражения сосудов и ожирения целесообразно использование арГПП-1 [6, 21, 22].

### Обсуждение

Полученные данные и результаты крупных рандомизированных клинических исследований последних лет свидетельствуют о существенном изменении парадигмы лечения пациентов с СД 2. Если ранее основным терапевтическим приоритетом считался контроль гликемии, то современные представления сместили фокус на снижение сердечно-сосудистого риска и предотвращение органных осложнений.

Кардиопротективные эффекты иНГЛТ-2 реализуются посредством нескольких механизмов. Среди них ключевыми считаются снижение внутрисосудистого объема благодаря осмотическому диурезу, уменьшению преднагрузки и постнагрузки на миокард, улучшению энергетического метаболизма кардиомиоцитов, а также снижению активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13, 15]. Дополнительным важным эффектом является нефропротекция, которая играет значимую роль в замедлении прогрессирования кардиоренального континуума [4, 5, 23].

Благодаря кардиопротективным свойствам арГПП-1 улучшают эндотелиальную функцию, снижают воспалительную активность, уменьшают массу тела и благоприятно влияют на липидный профиль [14, 20, 24]. В совокупности эти эффекты

способствуют замедлению прогрессирования атеросклероза и снижению риска тромботических осложнений.

Сравнительный анализ двух классов препаратов показывает, что их клинические преимущества реализуются через различные патофизиологические механизмы. иНГЛТ-2 преимущественно влияют на гемодинамические и кардиоренальные процессы, тогда как арГПП-1 оказывают выраженное влияние на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и метаболические факторы риска. Такая взаимодополняемость делает возможным их комбинированное применение у пациентов с высоким кардиометаболическим риском [21].

Следует отметить, что в современных международных и национальных клинических рекомендациях, включая данные эпидемиологических исследований, результаты крупных рандомизированных клинических испытаний, а также позиции профессиональных сообществ, подчеркивается необходимость раннего назначения препаратов с доказанной кардиопротективной эффективностью у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [1, 7, 17, 25–27]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской диабетической ассоциации, выбор сахароснижающей терапии должен основываться не только на уровне гликемии, но и на наличии сопутствующих ССЗ, СН или ХБП [23].

В последние годы особое внимание исследователей привлекает концепция кардиоренального континуума, которая отражает тесную взаимосвязь между поражением сердца, почек и метаболическими нарушениями при СД 2 [15, 21, 26]. Хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность и системное воспаление способствуют развитию как диабетической нефропатии, так и структурных изменений миокарда, формируя единый патофизиологический каскад прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений [10, 13]. В этом контексте иНГЛТ-2 приобретают особое значение, поскольку их применение сопровождается не только снижением риска госпитализаций по поводу СН, но и выраженным нефропротективным эффектом, включая замедление снижения скорости клубочковой фильтрации и уменьшение альбуминурии [4, 5, 23]. Таким образом, препараты данного класса способны воздействовать сразу на несколько ключевых звеньев кардиоренального континуума, улучшая долгосрочный прогноз пациентов с СД 2 [15, 26]. Не менее важным направлением современной кардиометаболической терапии является профилактика цереброваскулярных осложнений.

В последние годы значительное внимание исследователей привлекают новые препараты инкретинового ряда – двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП)/ГПП-1, наиболее изученным представителем которых является тирзепатид. Физиологические механизмы действия двойных агонистов являются сложными и включают как кардиопротективные эффекты, так

и потенциально разнонаправленное влияние на сосудистую стенку: показано, что ГИП могут оказывать как антиатерогенное, так и проатерогенное действие в зависимости от типа эндотелия [28]. Механизм действия данных препаратов основан на синергичном воздействии на два ключевых инкретиновых пути, что обеспечивает более выраженное улучшение гликемического контроля, снижение массы тела и благоприятное влияние на кардиометаболические факторы риска [29]. В серии рандомизированных клинических исследований программы SURPASS было продемонстрировано, что тирзепатид обеспечивает снижение уровня HbA1c на 1,9–2,4% и массы тела на 7–12 кг в зависимости от дозы ( $p < 0,001$ ). Эти результаты статистически значимо превосходят результаты действия ряда стандартных сахароснижающих препаратов, включая инсулин и арГПП-1 [29, 30]. В *post-hoc* анализах показано, что терапия тирзепатидом сопровождается достоверным снижением уровня биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции ( $p < 0,05$ ), ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском [31].

Данный препарат оказывает благоприятное влияние на липидный профиль, включая снижение уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов ( $p < 0,05$ ), а также умеренно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [32]. Кроме того, отмечено умеренное снижение систолического артериального давления на 4–6 мм рт. ст., что может иметь дополнительное клиническое значение. В исследовании SURMOUNT-1 у пациентов с ожирением без сахарного диабета при приеме тирзепатида было показано выраженное снижение массы тела (до 15–20%,  $p < 0,001$ ), что рассматривается как важный фактор уменьшения сердечно-сосудистого риска [12].

В настоящее время продолжается крупное исследование SURPASS-CVOT, целью которого является оценка влияния тирзепатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2, что позволит более точно определить его место в кардиометаболической терапии [33]. Несмотря на выраженные метаболические эффекты, окончательные данные о влиянии тирзепатида на «жесткие» сердечно-сосудистые конечные точки к настоящему времени не получены, что требует осторожной интерпретации имеющихся результатов.

В современных клинических рекомендациях подчеркивается важность персонализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии, учитывающего клинический фенотип пациента, наличие ССЗ, ХБП и факторов риска атеросклероза [19, 22, 23, 27]. Интеграция кардиологических и эндокринологических подходов к лечению пациентов с СД позволяет существенно улучшить долгосрочный прогноз и снизить частоту тяжелых сосудистых осложнений [21, 25, 26]. Таким образом, современный подход к лечению СД 2 предполагает переход от традиционной глюкоцентрической модели к концепции кардиоренально-метаболической терапии, направленной на снижение


общей смертности и улучшение долгосрочного прогноза пациентов.

### Ограничения

Настоящий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, анализ основан преимущественно на данных крупных рандомизированных клинических исследований, что может ограничивать переносимость результатов на популяцию пациентов в реальной клинической практике. В то же время данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что кардиопротективные эффекты арГПП-1 могут недооцениваться врачами, что приводит к их недостаточному применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [34]. Во-вторых, часть современных исследований продолжается, и окончательные данные о влиянии некоторых препаратов на сердечно-сосудистые исходы будут опубликованы в ближайшие годы. Тем не менее существующая

доказательная база позволяет сделать вывод о высокой эффективности современных кардиометаболических стратегий лечения пациентов с СД 2.

### Заключение

Современные сахароснижающие препараты следует рассматривать не только как средства метаболического контроля, но и как важный компонент кардиопротективной терапии. Персонализированный выбор фармакотерапии с учетом кардиоваскулярного и почечного риска позволяет реализовать концепцию кардиоренально-метаболической медицины и существенно улучшить долгосрочный прогноз пациентов с СД 2. 

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41.
2. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394 (10193): 121–130.
4. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (21): 1995–2008.
5. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (15): 1413–1424.
6. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N. Engl. J. Med. 2022; 387 (12): 1089–1098.
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al.; EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (22): 2117–2128.
8. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 375 (4): 311–322.
9. Deanfield J., Verma S., Scirica B.M., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 2024; 404 (10454): 773–786.
10. Mlynarska E., Czarnik W., Dzieża N., et al. Type 2 diabetes mellitus: new pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (3): 1094.
11. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al.; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N. Engl. J. Med. 2023; 389 (24): 2221–2232.
12. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N. Engl. J. Med. 2022; 387 (3): 205–216.
13. Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. Diabetes Care. 2016; 39 (5): 717–725.
14. Moiz A., Filion K.B., Tsoukas M.A., et al. The expanding role of GLP-1 receptor agonists: a narrative review of current evidence and future directions. EClinicalMedicine. 2025; 86: 103363.
15. Preda A., Montecucco F., Carbone F., et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. Cardiovasc. Res. 2024; 120 (5): 443–460.
16. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2023; 95 (10): 833–838.
17. Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.
18. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2023; 44 (37): 3627–3639.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S1–S4.

20. Chai S.Y., Zhang R.Y., Ning Z.Y., et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors improve insulin resistance and  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes: a meta-analysis. *World J. Diabetes.* 2025; 16 (7): 107335.
21. Rolek B., Haber M., Gajewska M., et al. SGLT2 inhibitors vs. GLP-1 agonists to treat the heart, the kidneys and the brain. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023; 10 (8): 322.
22. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (2): 255–323. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020; 41 (45): 4317.
23. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (4): 323–334.
24. Mullur N., Morissette A., Morrow N.M., Mulvihill E.E. GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms. *J. Endocrinol.* 2024; 263 (1): e240046.
25. Brown E., Heerspink H.J.L., Cuthbertson D.J., Wilding J.P.H. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021; 398 (10296): 262–276.
26. Lee Y.H., Lim S., Davies M.J. Cardiometabolic and renal benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2025; 21 (12): 783–798.
27. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М.: НМИЦ Эндокринологии, 2025.
28. Rizvi A.A., Rizzo M. The emerging role of dual GLP-1 and GIP receptor agonists in glycemic management and cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022; 15: 1023–1030.
29. Ludvik B., Giorgino F., Jódar E., et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10300): 583–598.
30. Frías J.P., Davies M.J., Rosenstock J., et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (6): 503–515.
31. Wilson J.M., Lin Y., Luo M.J., et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (1): 148–153.
32. Dahl D., Onishi Y., Norwood P., et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327 (6): 534–545.
33. Nicholls S.J., Bhatt D.L., Buse J.B., et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am. Heart J.* 2024; 267: 1–11.
34. Krishnan S., Srivastava P.K., Attaluri J., et al. Physician perceptions of the safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists: underestimation of cardiovascular risk reduction and discrepancies with clinical evidence. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025; 12 (1): 19.

### Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: Current Possibilities of Cardioprotective Therapy

M.V. Makarovskaya, PhD<sup>1,2</sup>, A.A. Guts<sup>1</sup>, D.A. Ampartsumyants<sup>1,2</sup>, A.S. Ryazanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

**Aim.** To analyze current understanding of the pathogenesis of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus (DM2) and summarize data on the cardioprotective effects of modern antidiabetic medications.

**Key points.** DM2 is one of the leading risk factors for cardiovascular disease. The development of cardiovascular complications is associated with hyperglycemia, insulin resistance, lipotoxicity, oxidative stress, and chronic inflammation, which contribute to the progression of atherosclerosis and myocardial remodeling. Results of large randomized clinical trials have shown that sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure and progression of chronic kidney disease, while glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists reduce the incidence of atherosclerotic cardiovascular events. The advent of dual GIP/GLP-1 agonists, such as tirzepatide, expands the possibilities of cardiometabolic therapy.

**Conclusion.** Modern therapy for DM2 is aimed not only at glycemic control but also at reducing cardiovascular risk. The use of drugs with proven cardioprotective efficacy is a key element of personalized treatment for patients with diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, tirzepatide, cardioprotection

## Циркадная характеристика – важное дополнение к «портрету» желудочковой аритмии

Е.С. Жабина, к.м.н., Н.А. Васильева, Т.В. Трешкур, к.м.н., доц.

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Жабина, zhabina\_es@almazovcentre.ru

Для цитирования: Жабина Е.С., Васильева Н.А., Трешкур Т.В. Циркадная характеристика – важное дополнение к «портрету» желудочковой аритмии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 58–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-58-66

**Цель.** Изучить основные механизмы и связь циркадных ритмов, желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

**Основные положения.** Ведение пациентов с желудочковыми нарушениями ритма – одна из ключевых проблем кардиологии. Актуальность данного аспекта ассоциирована с необходимостью определения лиц, имеющих повышенный риск развития внезапной сердечной смерти, и своевременного принятия мер по ее профилактике. В попытках всестороннего изучения желудочковых нарушений ритма современные ученые особое внимание уделяют циркадности аритмий, влиянию суточных ритмов на их возникновение, а также изучению триггеров аритмогенеза, встречающихся в различное время суток. Данный обзор посвящен историческим аспектам и современному пониманию связи основных механизмов циркадных ритмов с желудочковыми нарушениями ритма и их клиническими последствиями, включая внезапную сердечную смерть.

**Заключение.** Понимание причин суточных колебаний аритмии позволяет повысить эффективность терапии, оптимально синхронизировав ее с циркадными ритмами, суточными особенностями вегетативных влияний, а также триггерных воздействий.

**Ключевые слова:** желудочковая аритмия, циркадные ритмы, автономная нервная система, внезапная сердечная смерть, триггер, мелатонин

### Введение

Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) занимают особое место среди всех аритмий, потому что являются одним из наиболее значимых маркеров развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. А своевременное выявление лиц с повышенным риском развития ВСС и ее профилактика остаются важнейшими задачами современной кардиологии.

Особое внимание ученые уделяют влиянию изменений суточных закономерностей на аритмогенез и развитие ВСС. Повышенный интерес к хронобиологическим исследованиям, появившийся в конце XX века и сохраняющийся до сих пор, обусловлен накоплением данных, убедительно демонстрирующих корреляцию между десинхронизацией циркадных ритмов и патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопровождающихся ЖНР. Доступность основных параметров сердечной деятельности для регистрации и мониторингового наблюдения, необходимого для хронобиологического анализа, делает проведение подобных исследований возможным и легко осуществимым [2].

Известно, что циркадные ритмы в физиологии – это близкие к 24-часовым биологические циклы, регулируемые внутренними биологическими часами, которые оптимизируют гомеостаз организма в ответ на предсказуемые изменения окружающей среды. Эти биологические часы есть практически во всех клетках организма, включая кардиомиоциты [3]. Как правило, показатели работы сердечно-сосудистой системы увеличиваются утром и остаются повышенными в течение дня, снижаясь в ночные часы, – такова особенность циркадных ритмов. Аналогичная закономерность отмечена и в частоте возникновения инфаркта миокарда (ИМ), ЖНР и ВСС в пределах 24-часового диапазона. Выявленные совпадения в циркадной динамике этих явлений побуждают ученых к более глубокому и детальному их исследованию.

Проведен поиск научных трудов с использованием ресурсов поисковых систем PubMed и eLIBRARY по ключевым словам: желудочковые аритмии, циркадные ритмы, автономная нервная система, внезапная смерть.

Целью данного обзора стали анализ и обобщение клинических данных о роли изменений суточных ритмов в возникновении ССЗ, сопровождающихся развитием ЖНР, для актуализации подходов к ведению аритмологических больных и оценки перспектив разработки новых хронотерапевтических стратегий.

### Основные параметры сердечно-сосудистой системы, подвергающиеся циркадному влиянию

Примерами показателей с циркадными изменениями у здоровых людей являются активность симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС), уровни кортизола, альдостерона, ингибитора активатора плазминогена-1, функция эндотелиальных клеток сосудов, частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД). Наиболее доступны для измерения ЧСС, вариабельность сердечного ритма (ВСР), рассчитанная на основе ее изменения и отражающая активность отделов АНС, и АД [4].

Суточный ритм ЧСС характеризуется специфическим показателем – циркадным индексом (ЦИ), который служит важным индикатором адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы [5] и должен рассчитываться не на фоне приема лекарственных препаратов, влияющих на ЧСС. Учитывая, что данный показатель автоматически отображается в заключении при мониторинговании ЭКГ во многих отечественных системах, доступность его определения не вызывает сомнений, однако необходимо еще раз подчеркнуть его информативность. Так, показано, что снижение ЦИ ниже значения 1,2 свидетельствует об истощении адаптивных резервов сердечного ритма, что клинически коррелирует с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском аритмогенных синкопальных состояний и ВСС у пациентов группы высокого риска, например, при синдроме удлинённого интервала QT (СУИ QT), сердечной недостаточности (СН) [6]. Кроме того, при долгосрочном проспективном наблюдении изменения уровня ЦИ в различных группах пациентов, включая больных с идиопатическими ЖНР, дилатационной кардиомиопатией, ИМ, артериальной гипертензией (АГ), а также при проведении анализа выживаемости и частоты развития ВСС среди этих пациентов установлено, что со временем по мере прогрессирования тяжести заболевания наблюдается усиление ригидности суточного ритма сердца [6].

Усиление циркадного профиля ритма сердца (ЦИ > 1,5) связано с повышенной чувствительностью сердечного ритма к симпатической стимуляции и отмечается у больных с идиопатической желудочковой тахикардией (ЖТ), первичной легочной гипертензией и др. [7].

Отмечено, что у здоровых пациентов суточный профиль АД характеризуется снижением в ночное время на 10–20% по сравнению с дневным уровнем и сопровождается изменениями нейрогуморальных факторов, включая активность симпатического

отдела АНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Тех, у кого АД не снижается ночью более чем на 10% от дневного уровня, относят к группе пациентов с нарушенной циркадной динамикой АД («нон-дипперы»). У этих пациентов нарушенный циркадный ритм ассоциируется с заболеваниями почек и сердечно-сосудистыми катастрофами – инфарктами и инсультами [8]. В ряде исследований уровни ночного диастолического АД и нарушение циркадного ритма по типу «нон-дипперов» были значимыми предикторами развития хронической СН у пациентов без ИМ [9, 10]. Нарушение суточных колебаний АД в сочетании с другими сердечно-сосудистыми факторами риска служит важным предиктором смертности от всех причин, в том числе обусловленной аритмиями [10].

A.C. Leary и соавт. в эксперименте продемонстрировали наличие тесной положительной корреляции между увеличением утренней активности после пробуждения, способной стать триггером аритмогенеза, и скачкообразными изменениями как АД, так и ЧСС. В связи с чем пациентам с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) могут быть даны рекомендации воздерживаться от интенсивных физических нагрузок (ФН) непосредственно после пробуждения [11].

Ведущая роль в регуляции циклических процессов в организме и влиянии на аритмогенез принадлежит циркадным колебаниям функциональной активности АНС, которые являются фундаментальным механизмом поддержания гомеостаза и адаптации к суточному ритму. Циркадные изменения активности отделов АНС тесно коррелируют с периодами дня/ночи, бодрствования/сна. Так, симпатический отдел проявляет доминирующую активность в дневной период, тогда как парасимпатическая система – в ночное время, способствуя восстановлению организма. Кроме того, в экспериментальных работах продемонстрировано, что воздействие тусклого искусственного света в ночное время способно нарушать естественные циклы смены дня и ночи, которые синхронизируют циркадные ритмы в организме [12]. Известно, что дисбаланс вагусного контроля в виде снижения вагусной активности приводит к нестабильности реполяризации – удлинению интервала QT, альтернации T-волны и нарушению кальциевого гомеостаза. Это создает условия для возникновения ранних постдеполяризаций, являющихся триггером ЖТ [13].

Циркадный ритм возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий характеризуется утренним пиком, длящимся до полудня [14]. Наиболее изучаемым остается вопрос хронопатологии ИМ – суточное распределение его возникновения, обширность поражения миокарда и наступление летального исхода [15]. Имеются указания на зависимость развития повторного ИМ от времени суток [15]. Так, максимальное число случаев выпадает на поздние утренние часы (08:00–11:59), которые справедливо считают часами повышенного риска

в отношении развития повторных некрозов. Во временном диапазоне с 16:00 до 19:59 происходит только 9,8% случаев ИМ. Эти часы можно отнести ко времени «относительного благополучия» [15].

В ряде исследований было также установлено, что начало ИМ с 08:00 до 11:59 приводило к значимо большему размеру некроза в сравнении с любым другим периодом возникновения ИМ [16]. Повышенная частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в утренние часы во многом связана с увеличением активности симпатoadренальной системы в этот период. В это время усиливается продукция катехоламинов, увеличивается свертывающая активность крови, происходит учащение пульса, укорочение длительности сердечного цикла, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде. Эти изменения особенно выражены у больных с патологией системы кровообращения. Каждый из этих факторов может послужить пусковым механизмом развития осложнений ССЗ [17].

Таким образом, основные показатели работы сердца – ЧСС, АД и ВСР (показатель, характеризующий активность и взаимодействие отделов АНС) – подчиняются определенным биологическим ритмам, которые синхронизированы с циклом бодрствования и сна. Нарушение синхронизации этих ритмов может предшествовать развитию патологических состояний, в том числе аритмогенезу. Важно обращать внимание клиницистов на суточную динамику этих доступных для измерения показателей, особенно у пациентов с факторами риска развития ССЗ, когда их проявления еще отсутствуют.

### **Циркадное распределение факторов, способствующих аритмогенезу. Механизмы развития аритмий**

В зависимости от периодов дня/ночи, бодрствования/сна на аритмогенез способны оказывать влияние различные факторы. Классическим дневным триггером ЖНР служит ФН. Показано, что ЖНР, индуцированные ФН, могут регистрироваться как у здоровых людей (до 30%), так и у пациентов со структурными заболеваниями сердца (до 60%) [18]. Повышение симпатической активности, регистрируемое в ходе ФН, приводит к выбросу катехоламинов (адреналина, норадреналина), которые способны провоцировать аритмии через механизм триггерной активности [18]. Есть данные, что у здоровых лиц ЖНР при нагрузке чаще всего доброкачественны, при этом отмечается, что они редкие, преимущественно одиночные, мономорфные, не прогрессирующие, бессимптомные и невоспроизводимые [19]. У пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом ввиду сформировавшейся зоны фиброза и, соответственно, медленного проведения импульса через сохранившиеся мышечные трабекулы создается анатомический субстрат для нарушения проведения импульса с повторным входом возбуждения (macro-re-entry), являющегося основным механизмом развития мономорфной ЖТ [20]. ФН и симпатическая активация

днем могут значимо повышать вероятность возникновения таких ЖТ у пациентов со структурной патологией сердца.

У больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (АКПЖ) или катехоламинергической полиморфной ЖТ (КПЖТ) даже единичные желудочковые эктопические комплексы при ФН требуют тщательного наблюдения, так как ассоциированы с высоким риском ВСС [21].

Особая категория риска – спортсмены, у которых интенсивная ФН способна провоцировать ЖТ и фибрилляцию желудочков (ФЖ) на фоне своевременно не диагностированных структурных или электрических болезней сердца [21].

Психоэмоциональный стресс также является типично дневным фактором, способным индуцировать или усугублять ЖНР как у здоровых лиц, так и у пациентов со структурной патологией сердца. По данным исследований, стрессовые ситуации (внезапность, сила раздражителя, состояние страха) в 20–30% случаев предшествуют жизнеугрожающим ЖНР [22]. Активация симпатического отдела АНС при эмоциональном стрессе, как и при физическом, приводит к увеличению концентрации катехоламинов. Это оказывает прямое триггерное воздействие на миокард: активация  $\beta_1$ -адренорецепторов увеличивает концентрацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что способствует появлению ранних и поздних постдеполяризаций. Важно, что вследствие этого снижается порог ФЖ [23]. Эмоциональный стресс служит специфическим триггером для жизнеугрожающих ЖНР у пациентов с наследственными каналопатиями.

Острая ишемия миокарда часто является дневным фактором (нередко связана с физической или эмоциональной нагрузкой) и приводит к резкому нарушению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. Описано, что в первые минуты после окклюзии коронарной артерии (фаза 1А по M.J. Janse и A.L. Wit) развиваются ЖНР, связанные с нарушением проведения из-за быстрого снижения мембранного потенциала покоя, деполяризации и увеличения сопротивления в щелевых контактах. Это способствует развитию повторного входа волны возбуждения (re-entry). Через 15–30 мин в фазе 1В происходит некоторое восстановление электрической активности, механизм аритмий в эту фазу менее ясен, возможно, включает в себя триггерную активность или автоматизм [24]. При реперфузии миокарда после эпизода ишемии могут возникать ЖНР, в механизме развития которых ключевую роль играет перегрузка кардиомиоцитов кальцием и триггерная активность [25].

В ночное время основными факторами, влияющими на аритмогенез, являются нарушения дыхания во сне: обструктивное апноэ, характеризующееся коллапсом верхних дыхательных путей, и центральное апноэ с нарушениями гипоксических вентиляционных механизмов и хемочувствительности к углекислому газу. К непосредственным последствиям

нарушений дыхания во сне относят нарушения соотношений активности отделов АНС, периодические эпизоды гипоксии, колебания уровня углекислого газа и внутригрудного давления, нарушения циркадного ритма [26].

Острые и подострые нарушения дыхания во сне в течение нескольких дней или недель оказывают прямое механическое воздействие на сердце, вызывают растяжение предсердий, повышение давления в левом желудочке и трансмурального градиента, увеличение венозного возврата. Также они провоцируют электрофизиологические изменения, включая сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий, динамическое удлинение QT, увеличение частоты отсроченной постдеполяризации и ранней постдеполяризации. Кроме того, эти эффекты усиливают системное воспаление и окислительный стресс. Хроническое влияние нарушений дыхания во сне включает структурное и электрофизиологическое ремоделирование сердца, которое в конечном итоге приводит к усилению фиброза миокарда. С увеличением возраста эти патофизиологические эффекты, воздействующие на организм пациента, имеющего аритмический субстрат, повышают риск развития аритмии.

Кроме того, существуют исследования, показывающие, что сама по себе длительность сна, независимо от наличия во время него нарушений дыхания, способна оказывать влияние на аритмогенез. Показано, что бессонница, короткий (менее 7 часов) или продолжительный (более 9 часов) сон связаны с повышенным риском развития ЖНР, АГ, метаболического синдрома, ИМ, СН и других ССЗ, а также смертности от них. Механизмы, с помощью которых нарушения сна приводят к повышенному риску таких ССЗ, могут включать воспалительные, иммунологические, нейровегетативные, эндокринологические, генетические и микробиомные нарушения. Согласно новым рекомендациям по профилактике ССЗ, для оптимального здоровья сердечно-сосудистой системы всем взрослым старше 18 лет желательно спать более 7 часов, но менее 9 [27, 28].

В ночное время сердечно-сосудистая система, как и весь организм в целом, подвержена большему влиянию парасимпатического отдела АНС. Дисбаланс вегетативной нервной системы приводит к развитию вагус-зависимых ЖНР. Данный триггерный фактор можно предположить при изолированном ночном возникновении аритмии по данным холтеровского мониторирования (ХМ) или при ее регистрации и днем, но исключительно в состоянии покоя и/или сна [29].

Особое внимание обращают на себя современные молекулярно-генетические исследования, в которых изучена роль нарушений циркадных ритмов в развитии ССЗ и аритмогенезе. Отдельно рассмотрены механизмы, лежащие в основе временной регуляции экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), и проанализирована связь между ее ритмической экспрессией и соответствующими

изменениями уровня белка [2]. Кроме того, установлено влияние нарушения циркадных ритмов у матери во время беременности на ремоделирование сердца у плода [30], особенно у мальчиков в виде расширения полостей желудочков, снижения их сократительной способности, развития фиброза миокарда и повышенного риска развития ЖНР. В данном исследовании подчеркнута ведущая роль гена секроторного глобина Scgbl1a1 [30].

Таким образом, понимание механизмов аритмогенеза с учетом циркадного распределения его триггеров способствует своевременному предупреждению развития нарушений ритма, в том числе жизнеугрожающих ЖНР.

### Циркадные типы желудочковых нарушений ритма

Основной метод определения циркадной характеристики любых нарушений ритма – ХМ. На основании большей представленности (более 70%) нарушений ритма в различные периоды суток выделяют дневной, ночной и смешанный циркадные типы аритмий [7]. Однако данная информация не представлена в классификациях, не включена в клинические рекомендации, что ведет к потере полезных данных для практикующих врачей.

Жизнеугрожающие ЖНР, осложняющие течение ИМ, также характеризуются наличием циркадности. Так, в исследовании на кроликах было изучено возникновение ФЖ в зависимости от времени развития острой коронарной недостаточности. Индукция коронарной недостаточности в период с 15:30 до 18:00 приводила к возникновению ФЖ и смерти животных в 100% случаев. Моделирование острой СН с 11:00 до 15:00 не вызывало ФЖ в 89% случаев [31].

Циркадные закономерности были отмечены и в возникновении ВСС у пациентов с врожденной и приобретенной сердечной патологией. Общий механизм, лежащий в основе ЖНР у этих больных, представлял собой нарушение продолжительности и структуры процесса реполяризации миокарда [32].

В таблице представлены исследования разных лет, в которых проанализированы циркадные различия в возникновении ЖНР и ВСС у пациентов с различными ССЗ. Авторы учитывали данные ХМ, имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), а также случаи ВСС. Важно отметить, что, по данным работ до 2009 г., ЖНР и ВСС возникали у пациентов преимущественно в утренние часы, в том числе у лиц с ИБС и ИКД. Повышенная частота ВСС в утренние часы в значительной степени была связана с ФЖ, при этом показано, что возраст коррелировал с суточным профилем ФЖ: у людей старше 65 лет наблюдался монофазный паттерн с выраженным утренним пиком, в то время как у лиц младше 65 лет регистрировался дополнительный пик во второй половине дня (см. табл.).

В научных публикациях начиная с 2009 г. не удалось подтвердить описанную выше закономерность. Это может быть связано с несколькими весомыми причинами: более точным определением времени начала

*Клинические исследования циркадности желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти*

Авторы	Год	Число пациентов	Изучаемое явление	Время пика
S.N. Willich и соавт. [33]	1987	5209	ВСС	07:00–09:00
J.E. Muller и соавт. [34]	1987	2203	ВСС	07:00–11:00
N. Twidale и соавт. [35]	1989	68	Устойчивая ЖТ	10:00–12:00
G.A. Lanza и соавт. [36]	1990	38	ЖА	11:00–20:00
S.N. Willich и соавт. [37]	1992	94	ВСС	09:00–12:00
R.L. Levine и соавт. [38]	1992	1019	ВСС	06:00–12:00
R. Lavpert и соавт. [39]	1994	32	Устойчивая ЖТ	06:00–12:00
D.K. Moser и соавт. [40]	1994	566	ВСС	06:00–12:00
G.H. Tofler и соавт. [41]	1995	483	ЖТ	9:00–12:00
M.A. Wood и соавт. [42]	1995	43	ЖТ	12:00–17:00
A. d'Avila и соавт. [43]	1995	22	ВСС, предотвращенная ИКД	10:00–12:00
C. Mallavarapu и соавт. [44]	1995	390	Устойчивая ЖТ	10:00–11:00
S. Behrens и соавт. [45]	1995	39	Устойчивая ЖТ	07:00–11:00
S. Behrens и соавт. [46]	1997	87	ЖТ	06:00–12:00
A. Englund и соавт. [47]	1999	310	ЖА	07:00–10:00
R.W. Peters и соавт. [48]	1999	683	ЖТ	09:00–18:00
H.R. Arntz и соавт. [49]	2000	24 061	ВСС	06:00–12:00
M. Kozák и соавт. [50]	2003	72	ЖТ	07:00–11:00
V.J. Maron и соавт. [51]	2009	63	ЖТ/ФЖ	12:00–00:00
K.K. Patton и соавт. [52]	2014	811	ЖА	Утреннего пика нет
Y. Li и соавт. [53]	2020	1559	Устойчивая ЖТ	13:30–17:00

Примечание. ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖА – желудочковая аритмия, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ФЖ – фибрилляция желудочков.

события; изменениями выраженности ежедневных стрессовых факторов, появившихся в XXI веке; более широким использованием препаратов для лечения ССЗ; изменением общего состояния здоровья и распространенности метаболических заболеваний среди населения в целом [54].

В исследованиях, посвященных определенным типам ССЗ (кардиомиопатиям и каналопатиям), также выявлена зависимость частоты развития ВСС от времени суток. У людей с ГКМП наблюдалось бимодальное ее распределение [55], а у больных АКПЖ пик аритмогенных событий приходился на вторую половину дня [56]. У пациентов с синдромом Бругада ЖНР чаще всего возникали ночью, в то время как у лиц с КПЖТ – днем и вечером [57, 58]. Даже у больных разными типами СУИ QT наблюдались четкие суточные ритмы возникновения ЖНР. У пациентов с СУИ QT 1-го типа эпизоды ЖНР чаще развивались днем, а с СУИ QT 2-го типа – утром [59].

Таким образом, циркадный тип ЖНР – достаточно информативная характеристика, доступная клиницисту после ХМ и способная значимо дополнить «портрет» пациента с аритмией. Оптимальна ее динамическая оценка: первичная – перед началом лечения, а в дальнейшем – на фоне принимаемой терапии.

### **Особенности медикаментозного лечения желудочковых нарушений ритма с учетом их циркадного типа**

Важно отметить, что верификация и лечение заболевания, на фоне которого развилась аритмия, а также модификация образа жизни по-прежнему имеют решающее значение в патогенетической терапии ЖНР. Выделение циркадного типа аритмии по данным ХМ позволяет точнее определить прогноз заболевания и спланировать хронотерапевтическую схему приема антиаритмических препаратов (ААП) с расчетом

максимума их эффекта в период наибольшей частоты и/или тяжести аритмии [18].

В клинических исследованиях показано, что изменение суточных колебаний частоты ВСС и ЖНР у людей с ССЗ может существенно повлиять на смертность. Авторы исследования  $\beta$ -ВНАТ (block Heart Attack Trial) отмечают, что пропранолол предотвращает увеличение частоты ВСС и ЖНР в дневное время, наблюдаемое у людей после ИМ, и снижает общий риск ВСС примерно на 30% [60]. По данным исследований CAST-I и CAST-II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), в которых было изучено влияние ААП IC класса (энкаинид, флекаинид и морицизин) на развитие ВСС у людей с ЖНР и перенесенным ИМ, прием этих препаратов увеличивал количество ВСС утром вскоре после пробуждения [61]. Увеличение частоты утренних смертей было связано с общим увеличением смертности в группах лечения, что привело к прекращению исследований.

Вполне обоснована стратегия медикаментозного воздействия на эктопический очаг с учетом влияния АНС на его работу. Например, при дневных ЖНР, возникающих на фоне усиления активности симпатического отдела АНС, предпочтение следует отдавать  $\beta$ -адреноблокаторам (II класс ААП). При ночных аритмиях у пациентов без ИБС, значимой структурной патологии сердца и с нормальной внутрижелудочковой проводимостью желательнее использовать препараты IC класса, не снижающие частоту синусового ритма. Наиболее сложны для лечения смешанные ЖНР, так как требуют применения комбинированной антиаритмической терапии, априори увеличивающей риск развития проаритмического влияния и других побочных явлений, в связи с чем подбор лекарственных средств и уточнение их дозировок у пациентов с такими аритмиями целесообразно проводить под телеметрическим контролем ЭКГ [62].

Отдельного внимания заслуживают современные исследования, в которых обнаружены плейотропные свойства мелатонина. Выяснилось, что этот индолламин регулирует хронобиологию и эндокринную физиологию, являясь антивозрастным, антиоксидантным, антиапоптотическим, антиаритмическим, иммуномодулирующим и антипролиферативным средством [63]. В отдельных сообщениях продемонстрирована способность мелатонина вызывать электрофизиологические изменения в миокарде, предотвращающие развитие ЖТ и ФЖ при ишемии и реперфузии миокарда [64, 65].

### **Прогностическое значение различных циркадных типов желудочковых нарушений ритма**

Обсуждая прогностическое значение ЖНР, исследователи единодушны – оно в первую очередь зависит от основного заболевания, вследствие которого развились желудочковые нарушения. Именно поэтому важно обнаружить и оценить выраженность основного заболевания [1].

Говоря о циркадности ЖНР, большинство ученых считают, что дневные аритмии более опасны, так как зачастую бывают первым и достаточно долго единственным проявлением прогностически неблагоприятных заболеваний, в том числе еще не диагностированных (например, ИБС, АКПЖ, КПЖТ, СУИ QT) [1]. Так, в исследовании Л.А. Бокерии и соавт. подавляющее большинство случаев ВСС, связанных с ФН и занятиями спортом у молодых лиц, были сопряжены с наличием недиагностированных заболеваний, таких как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [66].

Все больше исследователей считают дневные ЖНР, регистрируемые при ФН и в раннем восстановительном периоде, более серьезным маркером риска развития ВСС, чем ЖНР покоя или ночные ЖНР [67, 68]. Особого внимания заслуживают многолетние исследования. Так, Х. Юшвен и соавт., наблюдая за пациентами в течение 23 лет, выявили, что у мужчин с частыми ЖНР в период ФН без установленного заболевания сердца смертность от сердечно-сосудистых причин была выше [68].

В научных работах внимание уделено также такой характеристике ЖНР, как воспроизводимость. Показано, что значимость невоспроизводимой аритмии ничтожно мала, в то время как пациенты с воспроизводимыми дневными ЖНР, индуцируемыми ФН, образуют группу, более склонную к развитию ССЗ в долгосрочных проспективных исследованиях [69]. Существует мнение, что больные со смешанным типом и частыми ЖНР (более 1000 за сутки) имеют наиболее высокий риск развития аритмогенной дилатации полостей сердца по сравнению с пациентами с другими циркадными типами аритмии [7].


### **Заключение**

Всплеск интереса к проблеме взаимосвязи циркадных изменений и аритмогенеза приходится на прошлое столетие, однако в настоящее время внимание к ней не угасло, напротив, согласно накопленным сведениям, оценена ее важность и принято решение о включении данной характеристики в заключение по данным ХМ. При этом продолжается работа по внедрению ее в современные классификации нарушений ритма и клинические рекомендации.

В данном обзоре продемонстрировано, что циркадный тип ЖНР способен дополнить «портрет» аритмии и значимо повлиять на определение терапевтической стратегии ведения пациента. Понимание механизмов аритмогенеза и учет циркадного распределения его триггеров – важные звенья стратегии ведения больного с ЖНР, направленной в первую очередь на профилактику их возникновения, например, в виде модификации образа жизни, коррекции интервалов бодрствования и сна, а также на повышение эффективности медикаментозного лечения, для которого должна быть выбрана антиаритмическая терапия с оптимальной

синхронизацией эффектов с циркадными изменениями основных параметров гомеостаза. Например, при дневном распределении ЖНР у пациента без ИБС необходимо определить показания к проведению пробы с ФН, ментальных проб и рассмотреть  $\beta$ -адреноблокаторы в качестве препаратов выбора, при ночных ЖНР преимущество имеют ААП IC класса, не снижающие ЧСС (при отсутствии противопоказаний), а при смешанном распределении ЖНР, как правило, необходима комбинированная антиаритмическая терапия.

Данные об открытии плейотропных свойств мелатонина позволяют рассматривать его как перспективное терапевтическое средство в ведении больных с нарушениями сердечного ритма.

По мере накопления данных хронобиологических исследований в кардиологии и генетике ожидается появление современных стратегий, направленных на усиление защитных свойств миокарда для снижения риска фатальных ЖНР и ВСС, а также стратегий профилактики нарушений циркадных ритмов у беременных с целью защиты плода от ремоделирования сердца. 

## Литература

1. Желудочковые нарушения ритма сердца. Внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/569\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/569_2) (дата обращения: 10.10.2025).
2. Delisle B.P., Prabhat A., Burgess D.E., et al. Circadian regulation of cardiac arrhythmias and electrophysiology. *Circ. Res.* 2024; 134 (6): 659–674.
3. Manolis A.A., Manolis T.A., Manolis A.S. Circadian (diurnal/nocturnal) pattern of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2025; 22 (8): 1994–2009.
4. Thomsen M.B. Twenty-four hour rhythms in cardiovascular physiology. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2025; 241 (11): e70116.
5. Khazaie S., Wang L., Kaffashi F., et al. Actigraphy-based sleep disruption and diurnal biomarkers of autonomic function in paroxysmal atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2025; 29 (2): 166.
6. Molnar J., Rosenthal J.E., Weiss J.S., Somberg J.C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (9): 1190–1193.
7. Макаров М.Л. Роль холтеровского мониторирования в обследовании больных без ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии.* 2002; 26: 26–30.
8. Karayigit O., Dolu A.K., Çelik M.C., et al. Relationship between the atherogenic index of plasma and nondipping circadian pattern in hypertensive patients. *Med. Princ. Pract.* 2023; 32 (1): 26–32.
9. Alp Ç., Doğru M.T., Demir V. Heart rate turbulence measurements in patients with dipper and non-dipper hypertension: the effects of autonomic functions. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51 (6): 3030–3037.
10. Brotman D.J., Davidson M.B., Boumitri M., Vidt D.G. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21 (1): 92–97.
11. Leary A.C., Struthers A.D., Donnan P.T., et al. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J. Hypertens.* 2002; 20 (5): 865–870.
12. Prabhat A., Sami D., Ehlman A., et al. Dim light at night unmasks sex-specific differences in circadian and autonomic regulation of cardiovascular physiology. *Commun. Biol.* 2024; 7 (1): 1191.
13. DeMaria N., Selmi A., Kashtan S., et al. Autonomic and cardiac repolarization lability in long QT syndrome patients. *Auton. Neurosci.* 2020; 229: 102723.
14. Zhang X.W., Tan Z.J., Li Y.L., et al. A study on yearly and daily circadian rhythm of cardiovascular events. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009; 48 (10): 818–820.
15. Снежицкий В.А., Побиванцева Н.Ф. Циркадианные ритмы в кардиологической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2013; 1: 9–13.
16. Arroyo Úcar E., Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Influencia de la variabilidad diurna en el tamaño del infarto agudo de miocardio [Influence of diurnal variation in the size of acute myocardial infarction]. *Med. Intensiva.* 2012; 36 (1): 11–14.
17. Vicent L., Martínez-Sellés M. Circadian rhythms, cardiac arrhythmias and sudden death. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2021; 26 (11): 1305–1311.
18. Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой: активно выявлять или не замечать? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (10): 6–14.
19. Brodsky M., Wu D., Denes P., et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1977; 39 (3): 390–395.
20. Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой. *Вестник аритмологии.* 2017; 87: 49–54.
21. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (1): 17–96.
22. Трешкур Т.В., Пармон Е.В. Случай идиопатической симпатозависимой желудочковой парасистолической тахикардии на фоне психоэмоционального стресса. *Вестник аритмологии.* 2002; 28: 58–59.

23. Zipes D.P. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (Suppl. 2): S94–S96.
24. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol. Rev.* 1989; 69 (4): 1049–1169.
25. Сорокина Е.А., Занин С.А. Реперфузионные аритмии как осложнение ранней стратегии открытия коронарных артерий, патогенез, методы лечения. *Современные проблемы науки и образования.* 2024; 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33519> (дата обращения: 03.02.2026).
26. Mehra R., Chung M.K., Olshansky B., et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: mechanistic insights and clinical implications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 146 (9): 119–136.
27. Manolis T.A., Manolis A.A., Apostolopoulos E.J., et al. Cardiovascular complications of sleep disorders: a better night's sleep for a healthier heart / from bench to bedside. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021; 19 (2): 210–232.
28. Агальцов М.В., Орлова А.А., Драпкина О.М. Продолжительность сна и возможный сердечно-сосудистый риск. *Профилактическая медицина.* 2022; 25 (7): 94–99.
29. Иванова Т.Э., Жабина Е.С. Пациенты с некоронарогенной желудочковой аритмией покоя: фокус на проведение нагрузочных проб. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (43): 30–36.
30. Zhang P., Dong X.W., Guo Z.Y., et al. Impact of maternal circadian rhythm disruption during pregnancy on cardiac remodeling in off spring: a comprehensive review. *J. Biomed. Res. Environ. Sci.* 2025; 6 (11): 1691–1703.
31. Blagonravov M.L., Azova M.M., Frolov V.A. Chronobiology of cardiac ventricular fibrillation development in experimental acute coronary failure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149 (5): 559–561.
32. Master A.M. The role of effort and occupation (including physicians) in coronary occlusion. *JAMA.* 1960; 174: 942–948.
33. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60 (10): 801–806.
34. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation.* 1987; 75 (1): 131–138.
35. Twidale N., Taylor S., Heddle W.F., et al. Morning increase in the time of onset of sustained ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64 (18): 1204–1206.
36. Lanza G.A., Cortellessa M.C., Rebuzzi A.G., et al. Reproducibility in circadian rhythm of ventricular premature complexes. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66 (15): 1099–1106.
37. Willich S.N., Goldberg R.J., Maclure M., et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (1): 65–68.
38. Levine R.L., Pepe P.E., Fromm R.E., et al. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. *JAMA.* 1992; 267 (21): 2935–2937.
39. Lampert R., Rosenfeld L., Batsford W., et al. Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1994; 90 (1): 241–247.
40. Moser D.K., Stevenson W.G., Woo M.A., Stevenson L.W. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (4): 963–967.
41. Tofler G.H., Gebara O.C., Mittleman M.A., et al. Morning peak in ventricular tachyarrhythmias detected by time of implantable cardioverter/defibrillator therapy. The CPI Investigators. *Circulation.* 1995; 92 (5): 1203–1208.
42. Wood M.A., Simpson P.M., London W.B., et al. Circadian pattern of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25 (4): 901–907.
43. d'Avila A., Wellens F., Andries E., Brugada P. At what time are implantable defibrillator shocks delivered? Evidence for individual circadian variance in sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 1995; 16 (9): 1231–1233.
44. Mallavarapu C., Pancholy S., Schwartzman D., et al. Circadian variation of ventricular arrhythmia recurrences after cardioverter-defibrillator implantation in patients with healed myocardial infarcts. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75 (16): 1140–1144.
45. Behrens S., Galecka M., Brüggemann T., et al. Circadian variation of sustained ventricular tachyarrhythmias terminated by appropriate shocks in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am. Heart J.* 1995; 130 (1): 79–84.
46. Behrens S., Ehlers C., Brüggemann T., et al. Modification of the circadian pattern of ventricular tachyarrhythmias by beta-blocker therapy. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (3): 253–257.
47. Englund A., Behrens S., Wegscheider K., Rowland E. Circadian variation of malignant ventricular arrhythmias in patients with ischemic and nonischemic heart disease after cardioverter defibrillator implantation. *European 7219 Jewel Investigators. J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (5): 1560–1568.
48. Peters R.W., McQuillan S., Gold M.R. Interaction of septadian and circadian rhythms in life-threatening ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84 (5): 555–557.
49. Arntz H.R., Willich S.N., Schreiber C., et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (4): 315–320.
50. Kozák M., Krivan L., Semrád B. Circadian variations in the occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (3): 731–735.
51. Maron B.J., Semsarian C., Shen W.K., et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (5): 599–602.

52. Patton K.K., Hellkamp A.S., Lee K.L., et al. Unexpected deviation in circadian variation of ventricular arrhythmias: the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (24): 2702–2708.
53. Li Y., Nantsupawat T., Tholakanahalli V., et al. Characteristics and periodicity of sustained ventricular tachyarrhythmia events in a population of military veterans with implantable cardioverter defibrillator. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020; 58 (2): 123–132.
54. Ramireddy A., Chugh S.S. Do peak times exist for sudden cardiac arrest? *Trends Cardiovasc. Med.* 2021; 31 (3): 172–176.
55. Maron B.J., Semsarian C., Shen W.K., et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (5): 599–602.
56. Castelletti S., Orini M., Vischer A.S., et al. Circadian and seasonal pattern of arrhythmic events in arrhythmogenic cardiomyopathy patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023; 20 (4): 2872.
57. Miyake C.Y., Asaki S.Y., Webster G., et al. Circadian variation of ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017; 3 (11): 1308–1317.
58. Matsuo K., Kurita T., Inagaki M., et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (6): 465–470.
59. Takigawa M., Kawamura M., Noda T., et al. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ. J.* 2012; 76 (9): 2112–2118.
60. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982; 247 (12): 1707–1714.
61. Peters R.W., Mitchell L.B., Brooks M.M., et al. Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide or moricizine in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23 (2): 283–289.
62. Тулинцева Т.Э., Тихоненко В.М., Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Многосуточное телемониторирование – оптимальный метод контроля при медикаментозном лечении аритмий. *Трансляционная медицина.* 2023; 10 (1): 5–13.
63. Segovia-Roldan M., Diez E.R., Pueyo E. Melatonin to rescue the aged heart: antiarrhythmic and antioxidant benefits. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 8876792.
64. Durkina A.V., Szeiffova Bacova B., Bernikova O.G., et al. Blockade of melatonin receptors abolishes its antiarrhythmic effect and slows ventricular conduction in rat hearts. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (15): 11931.
65. Lee H.L., Chang P.C., Wo H.T., et al. Mechanistic insights into melatonin's antiarrhythmic effects in acute ischemia-reperfusion-injured rabbit hearts undergoing therapeutic hypothermia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (2): 615.
66. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Неминующий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
67. Bikkina M., Larson M., Levy D. Prognostic implications of a symptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117 (12): 990–996.
68. Jouven X., Zureik M., Desnos M., et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (12): 826–833.
69. Beckerman J., Wu T., Jones S., Froelicher V.F. Exercise test-induced arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; 47 (4): 285–305.

### Circadian Characteristic is an Important Addition to the Portrait of Ventricular Arrhythmia

E.S. Zhabina, PhD, N.A. Vasilyeva, T.V. Treshkur, PhD, Ass. Prof.

*Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg*

Contact person: Ekaterina S. Zhabina, zhabina\_es@almazovcentre.ru

**Aim.** *To study mechanisms and relationship of circadian rhythms, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.*

**Key points.** *Managing patients with ventricular arrhythmias is a key issue in cardiology. This issue is particularly relevant due to the need to identify individuals at increased risk of sudden cardiac death and implement timely measures to prevent it. In their efforts to comprehensively study ventricular arrhythmias, modern scientists are focusing on the circadian nature of arrhythmias, the influence of circadian rhythms on their occurrence, and the study of arrhythmogenesis triggers that occur at different times of the day. This review focuses on the historical aspects and current understanding of the relationship between the underlying mechanisms and clinical consequences of circadian rhythms, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.*

**Conclusion.** *Understanding the causes of diurnal arrhythmia fluctuations helps improve the effectiveness of therapy by optimally synchronizing it with circadian rhythms, the daily characteristics of autonomic influences, and triggers.*

**Keywords:** *ventricular arrhythmia, circadian rhythms, autonomic nervous system, sudden cardiac death, trigger, melatonin*



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
**UMEDP.RU**



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

# Персонализированная программа реабилитации для пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и бронхиальной астмой: патогенетически обоснованный подход к профилактике тяжелых осложнений

И.А. Лапик, к.м.н., К.М. Гаппарова, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Александровна Лапик, lapik\_inbox.ru

Для цитирования: Лапик И.А., Гаппарова К.М. Персонализированная программа реабилитации для пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и бронхиальной астмой: патогенетически обоснованный подход к профилактике тяжелых осложнений. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-68-72

**Цель.** Систематизировать представления о патофизиологических взаимосвязях между ожирением, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией и научно обосновать концепцию комплексной реабилитационной программы, направленной на ключевые патогенетические механизмы для достижения устойчивого контроля заболеваний и профилактики их тяжелых осложнений.

**Основные положения.** Сочетание ожирения, бронхиальной астмы и артериальной гипертензии представляет собой сложную клиническую проблему, обусловленную общими патогенетическими механизмами (системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция). Применение стандартных фармакологических схем, не влияющих на общие патогенетические звенья, как правило, не приводит к стойкой ремиссии и не предотвращает прогрессирование заболеваний. В обзоре представлена современная концепция комплексной реабилитации, сочетающей персонализированную нутритивную коррекцию, структурированную физическую активность, дыхательные тренировки и психологическую поддержку. Особое внимание уделено доказательным стратегиям, направленным на прерывание патологической взаимосвязи метаболических и воспалительных нарушений, лежащих в основе прогрессирования данной коморбидной патологии и развития ее тяжелых осложнений.

**Заключение.** Представленная комплексная реабилитационная программа направлена на разрыв патологических взаимосвязей между ожирением, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией и имеет ключевое значение во вторичной профилактике. Такой подход способствует достижению устойчивого клинического контроля над течением каждого из заболеваний, предотвращая их прогрессирование и снижая риск развития тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** ожирение, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, медицинская реабилитация, диетотерапия, профилактика

## Введение

Эпидемиологический переход последних десятилетий характеризуется доминирующим распространением хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особую клиническую и прогностическую значимость приобретают коморбидные состояния [1, 2]. Сочетанное течение ожирения, бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии (АГ) формирует устойчивый патологический комплекс, ассоциированный со взаимным отягощением, с резистентностью к стандартной терапии и повышенным риском тяжелых осложнений [3, 4]. В основе этого взаимного отягощения лежит ожирение, которое, выступая в качестве общего патогенетического механизма, опосредует свои эффекты через системное воспаление, инсулинорезистентность (ИР)

и эндотелиальную дисфункцию, тем самым утяжеляя течение как БА, так и АГ.

Цель настоящего обзора состоит в систематизации современных представлений о патофизиологических взаимосвязях между ожирением, БА и АГ, а также в научном обосновании концепции комплексной реабилитационной программы, направленной на ключевые патогенетические механизмы для достижения устойчивого контроля заболеваний и профилактики их тяжелых осложнений.

## Патогенетические взаимосвязи ожирения, артериальной гипертензии и бронхиальной астмы

Фундаментальной основой коморбидности служит патологическое ремоделирование белой жировой ткани, при котором ее количественный избыток сопровождается

Таблица 1. Патогенетические механизмы при сочетании ожирения, бронхиальной астмы и артериальной гипертензии

Основной патогенетический механизм	Взаимоотягивающий эффект коморбидности
Дисфункция жировой ткани и адипокиновый дисбаланс	Формирует общий провоспалительный фон, который одновременно усугубляет ремоделирование бронхов и сосудистой стенки
Хроническое системное воспаление	Общие медиаторы воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО-α) являются связующим звеном между ухудшением функции легких и повышением артериального давления
Инсулинорезистентность	Создает метаболическую основу для одновременного прогрессирования обструкции дыхательных путей и роста сосудистого сопротивления
Эндотелиальная дисфункция	Снижение продукции NO в легких и системных сосудах ухудшает перфузионно-вентиляционные соотношения и повышает нагрузку на сердце
Синдром обструктивного апноэ сна	Ночная гипоксемия вызывает активацию СНС и РААС, что резко ухудшает контроль как над астмой (провоцируя ночные приступы), так и над АГ, способствуя формированию ее резистентных форм
Оксидативный стресс	Общий усиленный оксидативный стресс истощает антиоксидантные системы организма, снижая защиту всех органов-мишеней

Примечание. СНС – симпатическая нервная система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2. Персонализированная реабилитационная программа при сочетании ожирения, бронхиальной астмы и артериальной гипертензии

Направление реабилитации	Основные цели и механизмы действия	Конкретные методы и рекомендации
Диетотерапия	Коррекция метаболических нарушений	Ограничение простых углеводов, увеличение омега-3 ПНЖК, восполнение дефицита микронутриентов: витамина D, магния и других
Физическая реабилитация	Повышение толерантности к нагрузке, снижение артериального давления, улучшение чувствительности к инсулину, профилактика саркопении	Аэробные нагрузки: ходьба, велотренажер, плавание; силовые тренировки
Респираторная реабилитация	Укрепление дыхательной мускулатуры, снижение одышки, влияние на СОАС и артериальное давление	Диафрагмальное дыхание, тренировка инспираторных мышц
Психологическая поддержка и обучение	Повышение приверженности, управление стрессом и тревогой	Образовательные программы: техника ингаляции, самоконтроль (пикфлоуметрия, дневник АД); когнитивно-поведенческая терапия: работа со страхом одышки, стрессом; телемедицина и мобильные приложения: для амбулаторной поддержки и мониторинга

Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; АД – артериальное давление.

качественным изменением функции. Это приводит к выраженному дисбалансу секреции адипокинов, характеризующемуся повышением уровня провоспалительных медиаторов (лептин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин 6 (ИЛ-6)) и снижением уровня противовоспалительного адипонектина [5, 6]. Возникающее в результате хроническое системное воспаление низкой степени активности служит общим патогенетическим фоном, который оказывает повреждающее действие на различные органы-мишени: в дыхательных путях оно усиливает гиперреактивность бронхов и способствует их ремоделированию, а в сосудистом русле индуцирует эндотелиальную дисфункцию, что лежит в основе повышения общего периферического сосудистого сопротивления [5, 6]. С воспалением неразрывно связаны ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, которые выступают в качестве интегрального метаболического фактора риска. Гиперинсулинемия потенцирует пролиферацию гладкомышечных клеток бронхов, а также, воздействуя на почечные каналцы и симпатическую нервную систему, способствует задержке натрия и повышению сосудистого тонуса, тем самым усугубляя течение как БА, так и АГ [4, 7]. Существенным отягчающим обстоятельством является высокая распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) среди пациентов с ожирением, который выступает дополнительным триггером нейрогенного воспаления, эпизодов ночной гипоксии, приводящих к рефлекторной активации

симпатической нервной системы и формированию резистентных форм АГ [8]. Таким образом, патогенетическая основа коморбидности формирует несколько ключевых и взаимосвязанных мишеней для терапевтического воздействия в рамках реабилитационной программы (табл. 1): коррекция ИР и метаболической дисфункции, модуляция системного воспалительного ответа, повышение функциональных резервов кардиореспираторной системы и устранение сопутствующих гемодинамических и респираторных нарушений [9].

### Персонализированная реабилитационная программа

Клиническая сложность и патогенетическая взаимосвязь ожирения, БА и АГ обуславливают недостаточную эффективность стандартизированных реабилитационных схем. Важнейшим условием достижения стабильного контроля над заболеваниями и профилактики серьезных осложнений является персонализированный подход, учитывающий не только тяжесть каждой нозологии в отдельности, но и их взаимоусиливающее патогенное влияние, исходный функциональный статус пациента, психологические особенности и уровень приверженности лечению. Только индивидуализированная программа (табл. 2), целенаправленно воздействующая на общие механизмы развития патологии, может обеспечить значимое и долгосрочное улучшение качества жизни и снижение риска тяжелых сердечно-сосудистых и респираторных осложнений.

Первым и фундаментальным компонентом такой персонализированной программы является модификация питания. В отличие от стандартного подхода, ограничивающегося созданием дефицита калорийности, современная диетотерапия при ожирении, АГ и БА направлена прежде всего на патогенетическую коррекцию базовых метаболических нарушений. Ключевым принципом является снижение инсулиновой нагрузки рациона посредством замещения рафинированных углеводов и добавленных сахаров продуктами с низким гликемическим индексом, что обеспечивает улучшение чувствительности тканей к инсулину [10]. Параллельно осуществляется коррекция в питании баланса жирных кислот с увеличением потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, обладающих доказанным противовоспалительным действием [11, 12]. Обязательным компонентом является целенаправленное восполнение дефицита микронутриентов, наиболее значимых для данной патологии: витамина D, играющего ключевую роль в иммуномодуляции и контроле воспаления; магния, участвующего в сотнях ферментативных реакций энергетического обмена и регуляции сосудистого тонуса; цинка, необходимого для синтеза инсулина и антиоксидантной защиты [13, 14].

Наряду с нутритивной поддержкой, неотъемлемой основой реабилитации является дозированная физическая активность. Программа физической реабилитации строится ступенчато, с тщательным учетом исходного уровня толерантности к нагрузке, степени контроля АГ и БА. Основу составляют аэробные тренировки динамического характера (ходьба, занятия на велотренажере, плавание) продолжительностью 20–30 мин 3–5 раз в неделю с последующим увеличением нагрузки. Данный режим обеспечивает доказанный антигипертензивный эффект, способствует повышению чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшает толерантность к физической нагрузке [15].

Силовые тренировки, выполняемые два раза в неделю с использованием упражнений с собственным весом тела, эспандеров, направлены на увеличение и сохранение массы скелетной мускулатуры. Это критически важно, поскольку скелетная мускулатура является ключевым органом метаболического гомеостаза. Доказано, что увеличение ее массы и функциональности посредством тренировок сопротивления непосредственно улучшает чувствительность к инсулину и вносит вклад в коррекцию метаболических нарушений при ожирении [16]. Важную роль играет дыхательная реабилитация, включающая обучение технике диафрагмального

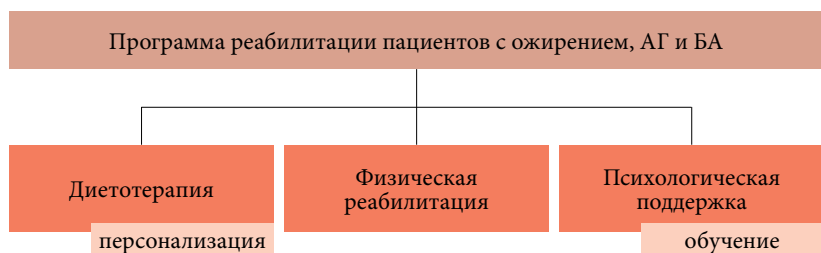
дыхания для оптимизации паттерна дыхания и курс тренировки инспираторных мышц (ТИМ) с использованием пороговых устройств. Стандартный протокол ТИМ предполагает нагрузку на 30–50% от максимального инспираторного давления. Доказано, что такие тренировки, укрепляя дыхательную мускулатуру и снижая одышку, повышают переносимость физической нагрузки и улучшают контроль над симптомами БА и бронхоконстрикции [17], что косвенно способствует улучшению кардиореспираторного статуса и может оказывать положительное влияние на сопутствующие состояния, такие как СОАС и АГ [17, 18].

Необходимо отметить, что долгосрочные метаболические адаптации, в том числе после значительной потери веса, требуют постоянной поддержки физической активностью для предотвращения рецидива [19]. Обеспечить такую постоянную поддержку возможно лишь при условии высокой мотивации и понимания пациентом сути заболеваний. Поэтому долгосрочная эффективность реабилитационной программы в высокой степени зависит от приверженности пациента, формирование которой является отдельной комплексной задачей [20]. Образовательные интервенции структурированы и направлены на повышение медицинской грамотности: разъяснение патофизиологических взаимосвязей между заболеваниями на доступном языке; обучение технике правильной ингаляции (поскольку до 80% пациентов допускают ошибки), методам самоконтроля (пикфлоуметрия, ведение дневника артериального давления) и принципам планирования рациона.

Ввиду высокой распространенности тревожных и депрессивных расстройств в данной когорте интеграция элементов когнитивно-поведенческой терапии позволяет работать с дисфункциональными убеждениями, страхом перед одышкой и формировать устойчивые навыки управления стрессом. Для обеспечения непрерывности поддержки на амбулаторном этапе активно используются телемедицинские технологии и специализированные мобильные приложения, доказавшие свою эффективность в повышении приверженности лечению и улучшении контроля над течением астмы [21]. Разработка и внедрение таких программ требуют применения методов прогнозирования для объективной оценки индивидуальных рисков и потенциальной эффективности вмешательств [22]. Следовательно, современный реабилитационный подход интегрирует персонализированную физическую активность с установленной терапевтической эффективностью [23] и обучение пациента самоконтролю как ключевое условие для устойчивого долгосрочного ведения [24]. Данный подход реализуется через три взаимосвязанных направления – диетотерапию, физическую реабилитацию и психологическую поддержку, что схематически отражено на рисунке.

### Перспективные направления реабилитации

Современное развитие персонализированной медицины открывает новые возможности для повышения эффективности реабилитационных программ у пациентов с коморбидной патологией. Одним из наиболее многообещающих направлений является коррекция



Структура персонализированной программы реабилитации

микробиоты кишечника. Дисбиоз, характерный для ожирения, усугубляет хроническое системное воспаление и может влиять на течение БА через ось «кишечник – легкие». Включение в рацион пребиотиков и пробиотиков рассматривается как потенциальный модулятор воспалительного ответа [25].

Дальнейшее развитие получает концепция фенотипирования пациентов. Выделение различных фенотипов, например, фенотипа БА с ожирением, позволяет более точно определять патогенетические механизмы для немедикаментозного воздействия и прогнозировать ответ на реабилитацию [26]. При этом особое значение приобретает учет кардиоваскулярного статуса, поскольку именно сердечно-сосудистые осложнения во многом определяют прогноз у данной категории пациентов. Изучение перекрестных фенотипов БА в сочетании с ожирением и АГ открывает возможности для одновременной коррекции метаболических, респираторных и гемодинамических нарушений. В этой связи активно изучается роль биомаркеров (лептин, адипонектин, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) для объективной оценки эффективности проводимых вмешательств [27]. Дисбаланс адипокинов, характерный для висцерального ожирения, рассматривается не только как маркер системного воспаления, но и как предиктор развития резистентных форм АГ, ассоциированных с гиперактивацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, динамика уровня данных биомаркеров может служить интегральным критерием эффективности реабилитационных программ.

Важным направлением является интеграция цифровых технологий. Использование мобильных приложений и телемедицинское сопровождение позволяют не только повысить приверженность лечению, но и обеспечить

непрерывный мониторинг ключевых показателей (артериальное давление, пиковая скорость выдоха, масса тела, физическая активность) для своевременной коррекции реабилитационных программ [28–30].

### Заключение

Настоящий обзор подтверждает, что сочетанное течение ожирения, БА и АГ формирует устойчивый патологический комплекс, плохо поддающийся традиционному лечению, ориентированному на изолированную коррекцию отдельных нозологий. Эффективное ведение данной категории пациентов требует комплексной стратегии, направленной на общие патогенетические звенья: ИР, хроническое системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Разработанная персонализированная программа реабилитации, включающая патогенетически обоснованную диетотерапию, дозированные физические и дыхательные тренировки, а также психологическую поддержку, представляет собой научно обоснованную модель для такой комплексной коррекции. Данный подход направлен на разрыв патологических взаимосвязей между заболеваниями и играет ключевую роль во вторичной профилактике. Он способствует достижению устойчивого клинического контроля над течением каждого из заболеваний, предотвращая их прогрессирование и снижая риск развития тяжелых осложнений. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Источник финансирования – федеральный бюджет. Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № FGMF-2025-0003.

### Литература

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinical Medicine*. 2023; 59: 101936.
2. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16 (4): 223–237.
3. Dixon A.E., Poynter M.E. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2016; 54 (5): 601–608.
4. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 991–1006.
5. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J., et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013; 15 (1): 14–33.
6. Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'ai H., et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.* 2017; 13 (4): 851–863.
7. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286 (5): H1597–H1602.
8. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (1): 47–112.
9. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179.
10. Ludwig D.S., Ebbeling C.B. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "Calories In, Calories Out". *JAMA Intern. Med.* 2018; 178 (8): 1098–1103.
11. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56 (8): 365–379.
12. Погожева А.В., Дербенева С.А. Эффективность применения высоких доз полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 в лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Вопросы питания*. 2023; S5 (549): 157–158.
13. Jolliffe D.A., Greenberg L., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 881–890.

14. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr. Rev.* 2012; 70 (3): 153–164.
15. Cornelissen V.A., Smart N.A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2 (1): e004473.
16. Strasser B., Schobersberger W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *J. Obes.* 2011; 2011: 482564.
17. Shei R.J., Paris H.L., Wilhite D.P., et al. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Phys. Sportsmed.* 2016; 44 (4): 327–334.
18. Gosselink R., De Vos J., van den Heuvel S.P., et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 416–425.
19. Fothergill E., Guo J., Howard L., et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24 (8): 1612–1619.
20. Лапик И.А. Мультидисциплинарная программа реабилитации при бронхиальной астме и ожирении: диетотерапия, физиотерапевтические методы и образовательная поддержка. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2025; 7 (4): 284–295.
21. Tinschert P., Jakob R., Barata F., et al. The potential of mobile apps for improving asthma self-management: a review of the available evidence. *JMIR mHealth uHealth.* 2017; 5 (8): e113.
22. Дербенева С.А., Погожева А.В., Шмелева С.В., Сабанчиева Ж.Х. Однофакторное прогнозирование рисков развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Фарматека.* 2024; 31 (4): 48–53.
23. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015; 25 (Suppl. 3): 1–72.
24. Gibson P.G., Powell H., Coughlan J., et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD001117.
25. Лапик И.А., Гаппарова К.М. Микробиота кишечника как модулятор эффективности фармакотерапии при ожирении, бронхиальной астме и артериальной гипертензии. *Эффективная фармакотерапия.* 2025; 21 (34): 56–62.
26. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S., et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 809–823.
27. Benbaibeche H., Bounihi A., Saidi H., et al. Cardiometabolic markers in Algerian obese subjects with and without type 2 diabetes: adipocytokine imbalance as a risk factor. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (5): 1770.
28. Mosnaim G.S., Safioti G., Brown R., et al. Digital health technology in asthma: a comprehensive scoping review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (6): 2377–2398.
29. Silberman J., Sarlati S., Harris K., et al. A digital asthma self-management program for adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2025; 8 (7): e2521438.
30. Sulca Flores J.A., Dalal A.K., Sousa J., et al. Evaluation of a primary care-integrated mobile health intervention to monitor between-visit asthma symptoms. *Appl. Clin. Inform.* 2024; 15 (4): 785–797.

### Personalized Rehabilitation Program for Patients with Obesity, Arterial Hypertension, and Bronchial Asthma: A Pathogenetically Substantiated Approach to Preventing Severe Complications

I.A. Lapik, PhD, K.M. Gapparova, PhD

*Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow*

Contact person: Irina A. Lapik, lapik\_@inbox.ru

**Aim.** To organize and structure the understanding of pathophysiological connections between obesity, bronchial asthma, and arterial hypertension, and to provide a scientific basis for the concept of an integrated rehabilitation program targeting key pathogenetic mechanisms to ensure stable disease management and prevent severe complications.

**Key points.** The combined course of obesity, bronchial asthma, and arterial hypertension represents a complex clinical problem caused by common pathogenetic mechanisms (systemic inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction). The application of standard pharmacological regimens that do not affect these common pathogenetic links typically does not lead to stable remission and does not prevent disease progression. This review presents a modern concept of comprehensive rehabilitation, integrating personalized nutritional correction, structured physical activity, respiratory training, and psychological support. Particular attention is paid to evidence-based strategies aimed at interrupting the pathological interconnection of metabolic and inflammatory disorders that underlie the progression of this comorbid pathology and the development of its severe complications.

**Conclusion.** The developed comprehensive rehabilitation program is aimed at breaking the pathological relationships between obesity, bronchial asthma and arterial hypertension and is of key importance in secondary prevention. This approach helps to achieve sustainable clinical control over the course of each of the diseases, preventing their progression and reducing the risk of severe complications.

**Keywords:** obesity, bronchial asthma, arterial hypertension, medical rehabilitation, diet therapy, prevention



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО  
 НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ  
 СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

**8-9** ИЮНЯ  
 2026 г.

Гостиница «Славянская»  
 г. Москва, Пл. Евразии, д. 2

XVIII Международный конгресс

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

2026

Официальный сайт конгресса  
[neurorehab.pro](http://neurorehab.pro)

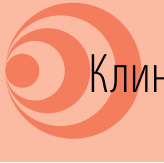
На правах рекламы

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»



<sup>1</sup> Городская  
клиническая  
больница № 1  
им. Н.И. Пирогова,  
Москва

<sup>2</sup> Первый  
Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова,  
Москва

<sup>3</sup> Городская  
клиническая  
больница  
им. С.С. Юдина,  
Москва

# Фульминантный миокардит, ассоциированный с антителами к РНК-полимеразе III. Клинический случай и обзор литературы

Д.К. Аракелов<sup>1</sup>, К.В. Чарая<sup>2</sup>, В.А. Лидяева<sup>1</sup>, Е.И. Шмидт, к.м.н.<sup>1</sup>,  
А.П. Ракша, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Ю.В. Лернер<sup>2</sup>, Д.Ю. Щекочихин, к.м.н.<sup>1, 2</sup>,  
А.С. Шилова, к.м.н.<sup>3</sup>, М.Б. Раимов<sup>3</sup>, А.Р. Богданов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Даниил Каренович Аракелов, arakelovd@gmail.com

Для цитирования: Аракелов Д.К., Чарая К.В., Лидяева В.А. и др. Фульминантный миокардит, ассоциированный с антителами к РНК-полимеразе III. Клинический случай и обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 74–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-74-83

**Цель.** Описать редкий случай фульминантного миокардита, ассоциированного с антителами к РНК-полимеразе III.

**Основные положения.** Женщина 41 года поступила в больницу в марте 2025 г. с жалобами на одышку и затяжной приступ болей в груди. Ранее пациентке был выставлен диагноз «Системное поражение соединительной ткани неуточненное (синдром Рейно, антинуклеарный фактор +). Настороженность в отношении развивающейся картины системной склеродермии». В марте 2025 г., за 7 дней до госпитализации, у пациентки отмечено развитие острой респираторной вирусной инфекции. После исключения иных причин клинические симптомы на момент поступления были расценены как проявления острой сердечной недостаточности на фоне миокардита, возможно, ассоциированного с антителами к РНК-полимеразе III, что впоследствии подтвердилось по результатам иммуноблота (выявлены антитела к RP155) и аутопсийного исследования. В связи с развитием отека легких и кардиогенного шока пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких, также была обеспечена механическая поддержка кровообращения в виде вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО). Принимая во внимание дальнейшее критическое снижение сократимости миокарда и перегрузку левого желудочка, к третьему дню пациентке наладили дренирование левых отделов сердца с помощью заведения дренажной канюли ЭКМО через пунктированную межпредсердную перегородку с дальнейшей полной аппаратной перфузией организма при закрытом аортальном клапане в течение 10–12 часов. Также проводили пульс-терапию глюкокортикостероидами, антимикробную терапию внебольничной пневмонии. На фоне проводимых мероприятий в течение 10 дней отмечалось восстановление контрактильности миокарда, однако развилась тяжелая полиорганная недостаточность (церебральная, дыхательная, острое повреждение почек, печеночная), также имели место субарахноидальное кровоизлияние, вторичный тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (потребовавший конверсии в вено-венозную ЭКМО), нозокомиальная пневмония и псевдомембранозный колит. После 15 суток интенсивной терапии отмечался тромбоз проксимальной части экстракорпорального контура. В условиях невозможности повторной канюляции (были использованы все сосудистые доступы) и обеспечения экстракорпоральной респираторной поддержки в результате фатальной гипоксии наступила биологическая смерть пациентки.



**Заключение.** При развитии острого миокардита у пациентов с синдромом Рейно целесообразно определение антител к РНК-полимеразе III, учитывая вероятную ассоциацию данной патологии и указанных иммунологических маркеров. Несмотря на выраженное снижение сократимости сердца при фульминантном миокардите, возможно ее восстановление в случае преодоления критического периода. Большое значение при фульминантном миокардите имеют механическая поддержка кровообращения (МПК), в том числе с разгрузкой левых камер сердца, и рассмотрение возможности полной аппаратной перфузии организма, даже если выход на необходимую производительность МПК сопровождается закрытием аортального клапана.

**Ключевые слова:** клинический случай, фульминантный миокардит, антитела к РНК-полимеразе III, ВА-ЭКМО, дренирование левого предсердия

## Введение

Острый миокардит – воспалительное заболевание миокарда, которое может возникнуть в результате инфекционного поражения, воздействия токсинов или иммуноопосредованных реакций. Фульминантный миокардит (ФМ) – особенная, наиболее тяжелая форма острого миокардита, характеризующаяся тяжелым нарушением гемодинамики и часто требующая расширенных мер гемодинамической поддержки, таких как применение инотропных препаратов и механическая поддержка кровообращения (МПК) [1–4]. Особенностью ФМ является нередкое полное восстановление сократимости, если пациент переживает острую фазу заболевания [5].

Антитела (АТ) к РНК-полимеразе III ранее считались специфическими для тяжелых форм системной склеродермии (ССД), связанных с диффузным поражением кожи и внутренних органов, развитием почечного криза и желудочно-кишечными кровотечениями [6]. За последние годы появились сообщения о случаях ФМ у пациентов с наличием АТ к РНК-полимеразе III (RP155) и отсутствием критериев признаков, позволяющих поставить диагноз ССД [7]. В статье описан клинический случай развития ФМ у пациентки с наличием АТ к РНК-полимеразе III и представлен обзор литературы по диагностике и лечению данного состояния.

## Клинический случай

### Информация о пациенте

Пациентка, 41 год, заболела остро 18.03.2025 г., когда появились жалобы на повышение температуры до 38 °С, катаральные явления, боли за грудиной без связи с физической нагрузкой, общую слабость. Самостоятельно принимала парацетамол, левофлоксацин в дозе по 500 мг в день – без эффекта. 24.03.2025 г. в связи с длительным приступом болей за грудиной, а также развившейся одышкой вызвала бригаду скорой медицинской помощи, которой была госпитализирована в один из стационаров города с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. пациентка впервые отметила онемение, побеление, посинение пальцев кистей. В июне 2021 г. проведено обследование в одном из ведущих ревматологических

учреждений, где были выявлены ранний склеродермический тип изменений при капилляроскопии и иммунологические нарушения в виде повышения титров АТ: антинуклеарные АТ (ANA) – 1:640, антитела к RNP (aRNP) – 23 (норма – до 15), антицентромерные АТ – 19 (норма – до 10). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), исследования функции внешнего дыхания отклонений от нормы выявлено не было. Несмотря на отсутствие полного набора критериев для постановки диагноза ССД, была начата терапия плаквенилом 400 мг/сут, амлодипином 5–10 мг/сут, на фоне которой отмечалось уменьшение проявлений синдрома Рейно.

В октябре 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (по данным КТ, поражение легочной ткани – 25%, положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР)). В течение 2022 г. сохранялась гиперпродукция антицентромерных АТ, aRNP, ANA – 1:2560. В апреле 2023 г. вновь была консультирована ревматологом: диагностировано системное поражение соединительной ткани (однофазный синдром Рейно, нестойкая гиперпродукция антицентромерных АТ, aRNP, антител к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro) (aRo)), ремиссия. Тогда же пациентка самостоятельно отменила амлодипин, продолжив прием плаквенила – 200 мг/сут. В июне 2024 г. – неразвивающаяся беременность 9–10 недель. В октябре 2024 г. проведено обследование в связи с планирующимся экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), не выявленное отклонений от нормы. 16.01.2025 г. пациентка в очередной раз консультирована ревматологом, выставлен диагноз: системное поражение соединительной ткани неуточненное (синдром Рейно, антинуклеарный фактор (АНФ) +), осторожность в отношении развивающейся картины ССД. Таким образом, диагноз ССД вновь не был выставлен. В феврале 2025 г. была предпринята неудачная попытка ЭКО. Результаты ЭКГ при поступлении в стационар представлены на рис. 1.

Выявлено значительное повышение маркеров повреждения миокарда (тропонин I > 15 нг/мл при норме 0,04 нг/мл). Состояние расценено как вероятный инфаркт миокарда без элевации сегмента ST. Экстренно выполнена инвазивная коронарография, по данным

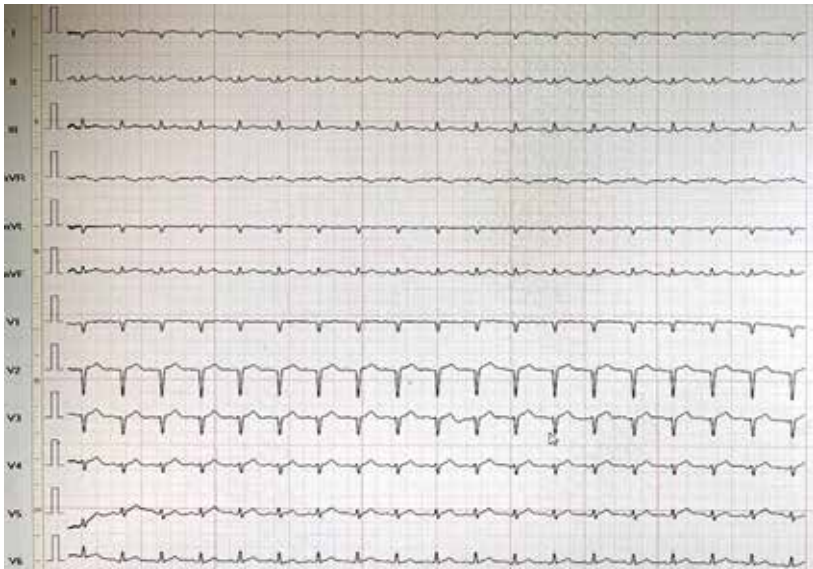


Рис. 1. Данные ЭКГ при поступлении пациентки в стационар

которой выявлено интактное коронарное русло. По данным ЭхоКГ отмечено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 36%, а также наличие выпота в полости перикарда до 300 мл. Обсуждался диагноз миоперикардита, было введено 250 мг метилпреднизолона. В связи с прогрессированием явлений острой сердечной недостаточности, развитием кардиогенного шока (КШ), появлением признаков гипоперфузии была инициирована терапия левосименданом, а также проведен перикардиоцентез с эвакуацией 300 мл выпота. Несмотря на проведенные меры, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, что потребовало перевода в один из шоковых центров города для решения вопроса об инициации МПК.

#### Результаты физикального осмотра

При поступлении в шоковый центр выполнено физикальное обследование: температура тела – 36,6 °С, индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 115 уд/мин, артериальное давление (АД) – 76/49 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, холодные, влажные на ощупь. Аускультативно дыхание жесткое, единичные хрипы в нижних отделах легких. При физикальном обследовании других органов и систем патологических изменений не выявлено.

#### Диагностическая оценка

По данным ЭхоКГ выявлены: диффузный гипокинез ЛЖ, ФВ ЛЖ – 28%, нормальные размеры камер сердца, признаки снижения сердечного выброса – интеграл линейной скорости потока на выносящем тракте ЛЖ (left ventricular outflow tract velocity time integral, LVOT VTI) составил 10,7 см; признаки снижения конечно-диастолического давления ЛЖ (КДД ЛЖ) – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения

фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (E/e') составило 4,5; следовое количество жидкости в перикарде (максимально до 0,25 см за ЛЖ), косвенные признаки гиповолемии.

По данным лабораторного дообследования: уровень гемоглобина – 174 г/л, лейкоцитов –  $25 \times 10^9$ /л, тромбоцитов –  $125 \times 10^9$ /л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 191 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 136 Ед/л, креатинина – 114 мкмоль/л, мочевины – 12,7 ммоль/л, С-реактивного белка – 16 мг/л, уровни билирубина и амилазы в пределах референсных значений. Скорость расчетной клубочковой фильтрации по методу Modification of Diet in Renal Disease составила 52 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При исследовании кислотно-щелочного состояния центральной венозной крови получены следующие результаты: уровень pH – 7,34, насыщения центральной венозной крови кислородом (ScvO<sub>2</sub>) – 66%, парциальное давление углекислого газа в крови (pCO<sub>2</sub>) – 38 мм рт. ст., концентрация бикарбоната (сHCO<sub>3</sub>) – 19,8 ммоль/л. Пациентке была инициирована вазопрессорная поддержка норадреналином 0,1 мкг/кг/мин, продолжена инфузия левосимендана 0,1 мкг/кг/мин. В первые часы от поступления выполнена катетеризация правых отделов сердца с целью мониторинга центральной гемодинамики, верификации профиля шока и дальнейшего ответа на проводимую терапию, по результатам которой центральное венозное давление составило 5 мм рт. ст., давление в легочной артерии (ЛА) – 21/14 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА (ДЗЛА) – 8 мм рт. ст., сердечный выброс (определенный методом термодилуции) – 2,6 л/мин, сердечный индекс – 1,4 л/мин/м<sup>2</sup>, расчетное общее периферическое сосудистое сопротивление ~ 1800 дин × с × см<sup>-5</sup>. Таким образом, профиль нестабильности гемодинамики у пациентки носил кардиогенный характер.

По данным прикроватного ультразвукового мониторинга с пробой поднятия ног и динамической оценкой интеграла скорости и времени тракта оттока ЛЖ (LVOT VTI), пациентка являлась ответчиком на волевическую нагрузку. Выполнена инфузия 2000 мл кристаллоидных растворов в течение 12 часов.

По результатам КТ ОГК с контрастированием данных, свидетельствующих о тромбоэмболии легочной артерии, не получено, есть КТ-признаки двусторонних полисегментарных инфилтративных изменений. Диагностирована двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония с оценкой 7 баллов по шкале SMART-COP для выявления пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Инфекция стратифицирована в соответствии со стратегией контроля антимикробной терапии как внебольничная с факторами риска инфицирования энтеробактериями, продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, а также *Streptococcus pneumoniae*, устойчивыми к фторхинолонам II поколения. Начата эмпирическая антимикробная терапия цефепимом, собраны микробиологические посевы стерильных (кровь) и нестерильных (мокрота, моча) сред.



### Динамика в последующие сутки и медицинские вмешательства

Ко вторым суткам наблюдения имела место отрицательная динамика за счет прогрессирования КШ. Потребность в вазопрессорах выросла – скорость инфузии норэпинефрина увеличилась с 0,1 до 0,5 мкг/кг/мин. Имело место снижение параметров оксиметрии смешанной венозной крови (ScvO<sub>2</sub>) до 66%. Отмечалась ажитация, прогрессирование признаков гипоперфузии: нарастание времени капиллярного заполнения до 6 с, гиперлактатемия до 4,4 ммоль/л; также имело место нарастание дыхательной недостаточности: развитие тахи- и гиперпноэ, ЧДД – 24 в минуту, подключение к акту дыхания вспомогательной мускулатуры. Глобальная органная дисфункция по шкале оценки тяжести органной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) – 7 баллов. Инструментальные данные свидетельствовали о снижении сократимости левых и правых отделов сердца: по результатам ЭхоКГ от 25.03.2025 г., ФВ ЛЖ составила 24%, конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) – 74 мл, LVOT VTI – 9,5 см; систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) – 1,1 см.

Таким образом, у пациентки был констатирован КШ стадии D согласно классификации Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, SCAI).

С целью поддержки системной перфузии было принято решение об обеспечении МПК с помощью ВА-ЭКМО. Для поддержания проходимости дыхательных путей проведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Далее была выполнена фемо-феморальная канюляция в условиях рентгеноперационной для подключения ВА-ЭКМО, начата перфузия с параметрами: объемная скорость кровотока (ОСК) при ЭКМО – 3 л/мин при 6600 об/мин, поток свежего газа (fresh gas flow, FGF) – 1,0 л/мин, фракция кислорода в газоздущной смеси, подаваемой в оксигенатор (FdO<sub>2</sub>), – 100%. На фоне терапии отмечалось улучшение системной перфузии, снижение гиперлактатемии. Однако на фоне потока, создаваемого ВА-ЭКМО, отмечалась растущая перегрузка левых отделов сердца, повышение ДЗЛА до 14 мм рт. ст. Также имело место развитие острого повреждения почек (ОПП), соответствующего 3-й стадии согласно классификации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). В связи с прогрессирующей гиперазотемией и анурией была инициирована процедура заместительной почечной терапии (ЗПТ). В последующем пациентке непрерывно проводили сеансы продленной ЗПТ ввиду персистирующего ОПП.

Состояние было расценено как ФМ с развитием КШ. Обсуждалась возможность эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), однако с учетом потребности в лечебной антикоагуляции в связи с проведением МПК, а также

критическим состоянием пациентки ее выполнение было отложено. В лабораторию был отправлен биоматериал (кровь) для определения панели маркеров аутоиммунных заболеваний, а также скрининг-исследования вирусов герпес-группы методом ПЦР.

На третьи сутки наблюдения отмечено прогрессирование явлений КШ, критическое снижение сократимости миокарда ЛЖ (ФВ – 20%, VTI – 5,8 см), значимая перегрузка левых отделов сердца (ДЗЛА – 16–18 мм рт. ст.), а также клинические признаки гипергидратации легочной ткани. В данной ситуации возникла необходимость дренирования левых отделов сердца, в связи с чем было принято решение о модификации конфигурации МПК, чрескомном трансфеморальном дренировании левого предсердия и последующей вено-венозно-артериальной ЭКМО (ВВА-ЭКМО). В условиях рентгеноперационной была пунктирована межпредсердная перегородка, заведена заборная канюля в левое предсердие. В динамике сократимость сердца еще более снизилась (ФВ – 15%, VTI – 4,8 см), проводилась МПК ВА-ЭКМО с ОСК, равной 3,6 л/мин. При увеличении ОСК ЭКМО отмечены закрытие аортального клапана, выраженная гипотензия со снижением АД до 65–70/60–65 мм рт. ст. Проводилась лекарственная вазоинотропная поддержка в высоких дозах (норэпинефрин, 1,5–2 мкг/кг/мин; адреналин, 0,5 мкг/кг/мин; вазоинотропный индекс (vasoinotropic score, VIS) – 200–250) (табл. 1). Несмотря на проводимые мероприятия, в течение следующих 12 часов отмечалась персистирующая гипоперфузия, нарастание гиперлактатемии (4–7–11 ммоль/л). Было принято решение об инициации пульс-терапии глюкокортикостероидами: метилпреднизолон, 1 г, внутривенно в течение трех суток с дальнейшей поддерживающей терапией в дозировке 1 мг/кг.

Консилиум принял решение об обеспечении системной перфузии исключительно путем ВВА-ЭКМО с достаточным ОСК (4,5 л/мин), несмотря на закрытие аортального клапана. Таким образом, в течение суток у пациентки практически не отмечалось эффективных сердечных сокращений. При этом

Таблица 1. Вазоинотропный индекс (адаптировано из [8])

Лекарственное средство	Доза
10 000 × вазопрессин (Ед/кг/мин)	
100 × эпинефрин (мкг/кг/мин)	
100 × норэпинефрин (мкг/кг/мин)	
50 × левосимендан (мкг/кг/мин)	
25 × олпринон (мкг/кг/мин)	
25 × метиленовый синий (мг/кг/ч)	
10 × милринон (мкг/кг/мин)	
10 × фенилэфрин (мкг/кг/мин)	
10 × терлипессин (мкг/кг/мин)	
0,25 ангиотензин II (нг/кг/мин)	
допамин (мкг/кг/мин)	
добутамин (мкг/кг/мин)	
Сумма	

Таблица 2. Результаты анализа сыворотки крови методом иммуноблота

Антиядерный фактор на титр клеточной линии HEp-2	Титр	< 160	1280 Ядерный гранулярный тип свечения (АС-2,4)
<b>Иммуноблот антиядерных антител при склеродермии</b>			
Антитела к SS-A (52 кДа)	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к PDGFR	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к Ku	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к РМ-Sc1 75	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к РМ-Sc1 100	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к Th/To	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к NOR90	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к фибрилларину	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к RP155	п/кол	не обнаружены	Антитела к RP155 обнаружены; «2+» – среднее содержание аутоантител к специфическому антигену
Антитела к RP11	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к CENP-B	п/кол	не обнаружены	Антитела к CENP-B обнаружены; «+/-» – пограничный результат
Антитела к CENP-A	п/кол	не обнаружены	не обнаружены
Антитела к Sc1-70	п/кол	не обнаружены	не обнаружены

на фоне обеспечения достаточной системной перфузии гиперлактатемия снижалась. Была снижена вазопрессорная поддержка в связи с развившейся периферической вазоконстрикцией в виде цианоза пальцев кистей, похолодания обеих стоп при сохранном артериальном кровотоке по данным ультразвуковой доплерографии.

На четвертые сутки у пациентки отмечалось частичное восстановление сократительной функции ЛЖ (ФВ – 18%), возобновление открытия аортального клапана. Однако в связи с 12-часовым периодом тяжелой циркуляторной гипоксии имело место выраженное прогрессирование органной дисфункции. Отмечалась следующая динамика лабораторных показателей: уровень билирубина – 10–29–40 ммоль/л, лактатдегидрогеназы – 260–750–8500 Ед/л; АСТ – 35–275–7050 Ед/л; АЛТ – 80–260–5300 Ед/л; креатинфосфокиназы – 120–276–19 000 Ед/л. Международное нормализо-

ванное отношение – 2,4; активированное частичное тромбопластиновое время – 60–80 с (проводилась системная антикоагулянтная терапия гепарином). Было констатировано острое печеночное повреждение на фоне ишемии, коагулопатия. Проведена селективная плазмофильтрация (EVACLIO) с объемом замещения свежезамороженной плазмы 3500 мл. В связи с возобновлением открытия аортального клапана был заподозрен высокий риск системной эмболии (с учетом суточного периода отсутствия опорожнения ЛЖ). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, ОГК, брюшной полости и малого таза с контрастированием. Данных, свидетельствующих об остром нарушении мозгового кровообращения, о тромбозе полостей сердца, тромбоэмболии легочной артерии, получено не было, отмечались признаки некроза левой половины ободочной кишки, газ в системе верхней брыжеечной и воротной вен, гипоперфузия левой доли печени, а также ателектазирование нижней доли левого легкого с инфильтративными изменениями. Ввиду высокого риска абдоминального сепсиса была проведена эскалация антимикробной терапии – назначены меропенем и ванкомицин. Выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, дренирование брюшной полости – данных о некрозе толстой кишки и другой острой хирургической патологии получено не было.

В течение последующих 5 суток, с 29.03.2025 по 02.04.2025 г., отмечалось персистирование органной дисфункции и улучшение контрактильности сердца. К этому времени были получены результаты иммуноблота (табл. 2): выявлены АТ к RP155 (РНК-полимеразе III типа), а при исследовании АНФ на клеточной линии HEp-2 выявлен ядерный гранулярный тип свечения (АС-2,4) (рис. 2).

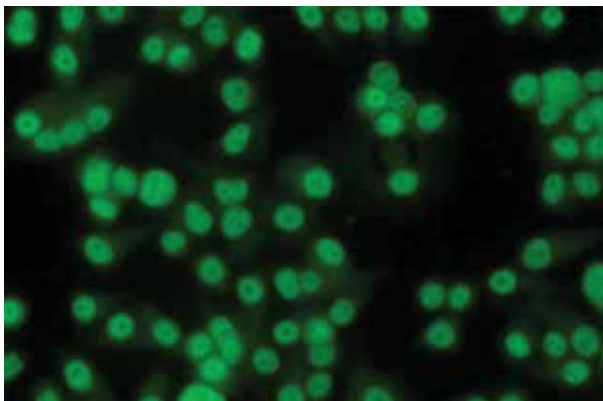


Рис. 2. При исследовании антиядерного фактора на клеточной линии HEp-2 выявлен ядерный гранулярный тип свечения (АС-2,4)



Таким образом, можно говорить о ФМ, ассоциированном с АТ к РНК-полимеразе III. Необходимо отметить, что, даже несмотря на развитие миокардита как одного из возможных органических поражений, данное заболевание не соответствовало критериям ССД Европейской антиревматической лиги.

Была прекращена медикаментозная седация, уровень сознания – глубокая/умеренная кома, 2/6 баллов по шкале комплексной оценки уровня сознания и неврологического статуса пациента FOUR (Full Outline of UnResponsiveness). Продолжалось проведение ИВЛ, ВВА-ЭКМО (ОСК 3,5–3,7 л/мин), сеансов продленной ЗПТ. Сократимость левого и правого желудочков прогрессивно восстанавливалась (ФВ – 20–30–37%, VTI – 10–15 см, TAPSE – 0,9–1,3 см). При этом VIS составлял 30–70. Сохранялась персистирующая органная дисфункция (по шкале SOFA – 12–14 баллов). Согласно данным МСКТ в динамике выявлено развитие субарахноидального кровоизлияния в левой височной доле малого объема, при этом показания для оперативного вмешательства отсутствовали. Имело место прогрессирование инфекционного процесса за счет нозокомиальной пневмонии, а также катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей, о чем свидетельствовали рост маркеров воспаления и увеличение объема инфильтрации легочной ткани ОГК по данным МСКТ, лейкоцитурия и нитритурия по данным общего анализа мочи. В микробиологическом посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) был отмечен рост *Klebsiella pneumoniae* до  $10^6$ , *Streptococcus salivarius* –  $10^4$ . Также было проведено определение групп генов карбапенемаз методом амплификации нуклеиновых кислот из БАЛ, полученные данные о наличии ферментов: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), oxacillinase (OXA) 48, New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM). В посеве мочи выделены гены карбапенемаз методом амплификации нуклеиновых кислот: KPC, Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (VIM).

В связи с вышеизложенным, а также из-за высокого риска инвазивного кандидоза (3 балла по *Candida* score) начата антимикробная терапия (АМТ) цефтазидимом-авибактамом, азтреонамом, флуконазолом, продолжена терапия ванкомицином.

На следующие сутки, 03.04.2025 г., отмечалось ухудшение газообмена, связанное с прогрессированием пневмонии, развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. Пациентке проводилась ИВЛ в режиме Airway pressure release ventilation с долей кислорода во вдыхаемом воздухе  $FiO_2$ , равной 100%, при этом респираторный индекс Горовица (P/F) составлял 60. Также отмечалось развитие синдрома дифференциальной гипоксемии (синдрома Арлекина) –  $SaO_2$  на правой руке менее 88% при  $FiO_2$  – 100%. При этом потребности в МПК более не отмечалось, в связи с чем пациентке выполнена конверсия ВВА-ЭКМО в вено-венозную ЭКМО (ВВ-ЭКМО) с ОСК – 4,2 л/мин, FGF – 8 л/мин,

ФОху – 100% с целью обеспечения адекватного газообмена.

Важным аспектом в течении заболевания пациентки также являлась персистирующая тромбоцитопения, связанная с полиорганной недостаточностью на фоне гипоперфузии, сепсисом, а также потреблением тромбоцитов контуром экстракорпорального кровообращения. На 10-е сутки терапии гепарином отмечалось резкое снижение уровня тромбоцитов (66–15 тыс./мкл), что было расценено как высоковероятная гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (6–7 баллов по шкале 4Т). Консилиум, оформив протокол врачебной комиссии в рамках применения лекарственного препарата off-label, принял решение о проведении антикоагулянтной терапии фондапаринуксом натрия 5 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Несмотря на проводимые мероприятия, в дальнейшем, с 04.04.2025 по 08.04.2025 г., отмечено усугубление органной дисфункции (по шкале SOFA – 17–20–23 балла). Уровень сознания соответствовал глубокой коме. Были продолжены ИВЛ, ВВ-ЭКМО (ОСК – 4,2 л/мин при 6900 об/мин, FGF – 8 л/мин), сеансы продленной ЗПТ. Наблюдалось развитие частого жидкого зловонного стула, был заподозрен псевдомембранозный колит, к проводимой АМТ был добавлен ванкомицин перорально и метронидазол парентерально. При этом отмечалось снижение маркеров системного воспалительного ответа. Сократимость миокарда к данному моменту практически полностью восстановилась (ФВ – 37%; КДО ЛЖ – 83 мл).

#### Исход

На 15-е сутки терапии в ОРИТ в утренние часы у пациентки отмечено развитие тромбоза контура ВВ-ЭКМО с вовлечением проксимальной части канюль, в связи с чем возникла необходимость в экстренной деканюляции и остановке перфузии. Сохранялось тяжелое нарушение газообмена. Поскольку к данному моменту были использованы все сайты канюляции, повторное ее выполнение было невозможно. В течение кратчайшего времени у пациентки развилась остановка кровообращения гипоксического генеза, проведенные в течение 30 минут реанимационные мероприятия эффекта не принесли, была констатирована биологическая смерть.

Алгоритм лечения пациентки представлен на рис. 3.

#### Данные аутопсийного гистологического исследования

При гистологическом исследовании препаратов миокарда (окраска гематоксилином и эозином) между пучками кардиомиоцитов и между отдельными клетками, а также периваскулярно определяются прослойки фиброзной ткани (рис. 4).

Фиброз стромы миокарда отчетливо визуализируется при окраске трихромом по Массону и представлен прослойками синего цвета (рис. 5). О наличии периваскулярного и перичеллюлярного фиброза свидетельствует иммуногистохимическая



Примечание. АМТ – антимикробная терапия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЛЖ – левый желудочек; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ЛП – левое предсердие; ВВА-ЭКМО – вено-венозно-артериальная ЭКМО; АК – аортальный клапан; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ВВ-ЭКМО – вено-венозная ЭКМО.

Рис. 3. Временная шкала наблюдения и лечения пациентки с фульминантным миокардитом

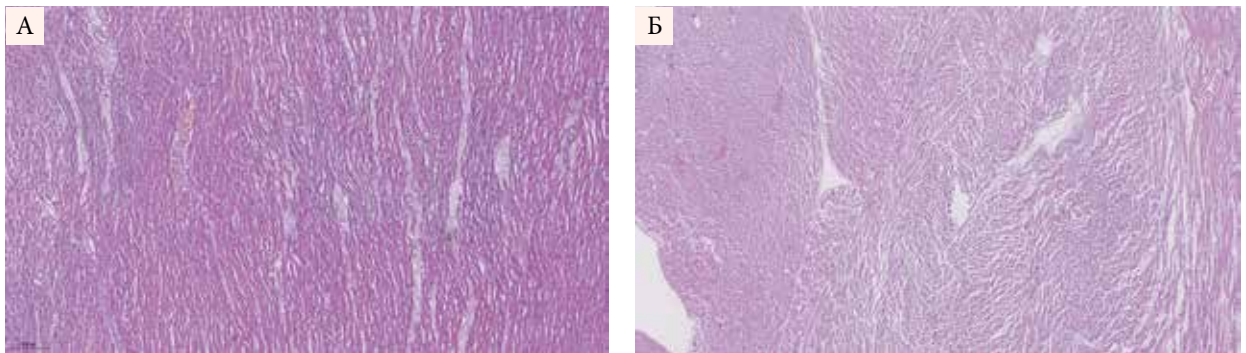


Рис. 4. Прослойки фиброзной ткани, расположенные между пучками кардиомиоцитов и отдельными клетками, периваскулярно. Препарат миокарда, окраска гематоксилином и эозином; А – увеличение  $\times 100$ , Б – увеличение  $\times 50$

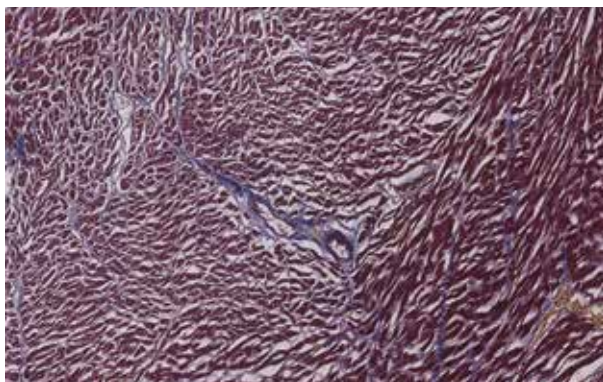


Рис. 5. Фиброз стромы представлен прослойками синего цвета. Окраска трихромом по Массону, увеличение  $\times 100$

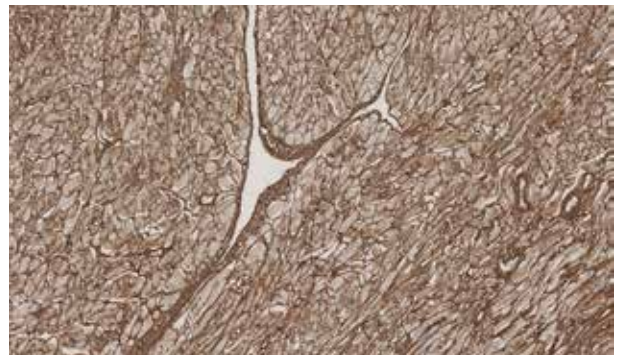


Рис. 6. Положительная выраженная экспрессия вокруг кардиомиоцитов и сосудов различного калибра (перичеллюлярно и периваскулярно). ИГХ-исследование с антителами к коллагену I типа, увеличение  $\times 100$

(ИГХ) реакция с АТ к коллагену I типа, при которой наблюдается выраженная экспрессия вокруг каждого кардиомиоцита и сосудов различного калибра (рис. 6, 7).

Отмечена крайне скудная воспалительная инфильтрация, представленная единичными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами, не превышающая 4–5 в 1 мм<sup>2</sup>, что связано с проведением пульс-

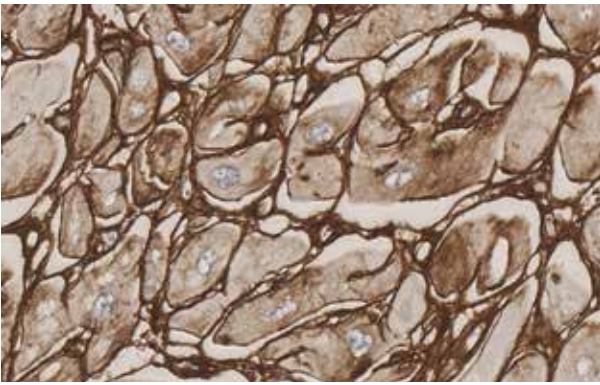


Рис. 7. Положительная выраженная экспрессия (перичеллюлярно). ИГХ-исследование с антителами к коллагену I типа, увеличение  $\times 400$

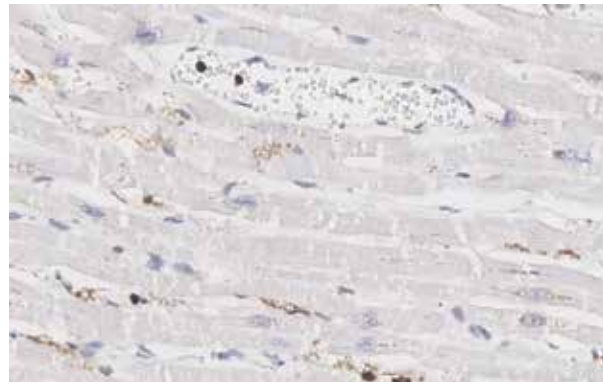


Рис. 8. Слабо выраженная клеточная инфильтрация, не превышающая 4–5 клеток в 1 мм<sup>2</sup>. ИГХ-исследование с антителами к CD45, увеличение  $\times 200$

терапии глюкокортикостероидами. В связи со слабой выраженностью морфологических проявлений воспаления в строме миокарда на момент аутопсического исследования было проведено ИГХ-исследование только с АТ к общему лейкоцитарному антигену (CD45) (рис. 8).

У большей части кардиомиоцитов сохранены ядра, поперечная исчерченность и вставочные диски, однако во всех отделах миокарда есть группы некротизированных клеток с явлениями кариолизиса и частичного плазморексиса (рис. 9).

При проведении ИГХ-исследования в очагах некроза миокарда отсутствует экспрессия белка десмина, поддерживающего структурную и функциональную целостность миоцитов и формирующего цитоскелет по всему периметру мышечных волокон (рис. 10).

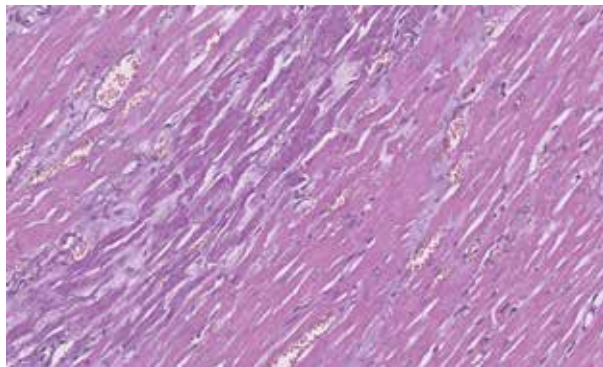


Рис. 9. Группы некротизированных клеток с проявлениями кариолизиса и плазморексиса. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

**Заключительный (патологоанатомический) диагноз**

**Основной:** миоперикардит высокого риска по классификации клиники Mayo.

**Конкурирующий:** тяжелая внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (7 баллов по шкале SMART-COP).

**Осложнения.** Кардиогенный шок стадии D по шкале SCAI. Нарушение сердечного ритма: непрерывное рецидивирование пароксизмов фибрилляции предсердий (риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA – 3 балла). Гидроперикард. Двухсторонний гидроторакс. Системный кандидоз. Нозокомиальная пневмония (*K. pneumoniae*, *Str. salivarius*, гены карбапенемаз групп KPC, OXA 48, NDM). Инфекция мочевых путей (*K. pneumoniae*, *C. dubliniensis*, гены карбапенемаз групп KPC, VIM). Пансинусит. Сепсис. Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательная, сердечно-сосудистая, ОПП, церебральная, печеночная). Субарахноидальное кровоизлияние в левой височной доле. Энцефалопатия смешанного генеза (метаболическая, гипоксическая). Состоявшееся носовое кровотечение. Гематома правого бедра. Анемия критических состояний. Вторичная тромбоцитопения. Множественные



Рис. 10. Выявленная экспрессия в сохранных кардиомиоцитах и отсутствие реакции с антителами к белку десмина в очагах некроза. ИГХ-исследование с антителами к белку десмина, увеличение  $\times 100$

трансфузии компонентов крови. Динамическая кишечная непроходимость. Колит. Диффузный поверхностный гастрит. Ишемия дистальных отделов верхних, нижних конечностей, сухая гангрена дистальных фаланг кистей. Остановка кровообращения, расширенные реанимационные



мероприятия (дефибрилляция, непрямой массаж сердца, ИВЛ) 08.04.2025 г.

**Операции.** Коронарная ангиография 24.03.2025 г. (без значимой патологии). Дренирование полости перикарда 24.03.2025 г. Имплантация системы ВА-ЭКМО 25.03.2025 г. Пункция и канюляция правой бедренной вены, установка дренажной канюли в левое предсердие, через пункцию межпредсердной перегородки 26.03.2025 г. Срединная лапаротомия 28.03.2025 г. Срединная трахеостомия 01.04.2025 г. Конверсия, имплантация системы ВВ-ЭКМО 04.04.2025 г.

## Обсуждение

ФМ представляет собой жизнеугрожающее состояние, характеризующееся воспалением миокарда с развитием отека и некроза кардиомиоцитов и клинически проявляющееся быстро прогрессирующим течением с развитием КШ, нарушениями ритма и полиорганной недостаточностью [2, 3, 5, 9]. По данным эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), для ФМ характерно наличие лимфоцитарного инфильтрата с категоризацией в зависимости от этиологии (инфекционный, аутоиммунный, токсический и т.п.) [5, 10].

В 2020 г. M. Pineton de Chambrun и соавт. [7] впервые описали необычную ассоциацию ФМ, вызванного преимущественно вирусами гриппа, с наличием АТ к РНК-полимеразе III. Позднее наличие этих же АТ, ранее считавшихся редкими, было выявлено среди пациентов с ФМ, вызванным вирусом SARS-CoV-2 [11].

РНК-полимераза III является ферментом, находящимся в ядре эукариотических клеток – месте, которое традиционно считалось недоступным для аутоантител [12]. Тем не менее было показано, что некоторые АТ могут проникать в ядра клеток [13]. Возможно, изменение структуры РНК-полимеразы III может приводить к выработке АТ к структурам ядра клеток и повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям [12].

Особенностью опубликованных серий наблюдений ФМ, ассоциированных с АТ к РНК-полимеразе III, является преимущественное развитие у молодых женщин (средний возраст составил 39 лет) после вирусной инфекции. В подавляющем количестве наблюдений отмечалась боль в груди в дебюте заболевания с быстрым развитием КШ. Особенностью данной формы ФМ является нередкое развитие

перикардита с выпотом достаточного объема (38% пациентов требовался перикардиоцентез). Средняя ФВ ЛЖ на пике заболевания составила всего 10%. При этом если пациенты переживали пик заболевания, то сократимость миокарда восстанавливалась полностью, обычно к 12-м суткам заболевания. Внутривенная смертность во французском регистре составила 20,1%; МПК потребовалась более 80% пациентов. В данной серии наблюдений в подавляющем большинстве случаев пациенты не получали иммуносупрессивной терапии [12].

Как и в описанном в настоящей статье наблюдении, несмотря на наличие типичных АТ, у большинства пациентов французского регистра критерияльно диагноз ССД установить было невозможно, в том числе и после перенесенного ФМ. Необходимо отметить, что в течение трех лет после ФМ данного типа у 38% пациентов отмечались рецидивы заболевания.

## Заключение

Представлено клиническое наблюдение случая развития фульминантного миокардита, ассоциированного с антителами к РНК-полимеразе III. Приведено детальное описание модальности и последовательности выбора экстракорпоральной гемодинамической и респираторной поддержки при данной патологии. Представлены результаты лабораторных и аутопсийных исследований, демонстрирующих ассоциацию между развитием фульминантного миокардита и антителами к РНК-полимеразе III, описанную ранее M. Pineton de Chambrun и соавт. ☞

**Информированное согласие.** От пациента не получено письменного информированного согласия на публикацию в связи с летальным исходом заболевания. В рукописи представлены обезличенные данные и отсутствуют описания, раскрывающие личность пациента.

**Разрешение на републикацию, лицензирование.** Каждый представленный в рукописи графический объект и таблица являются авторскими и не заимствованы из других рукописей.

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

**Финансирование.** Источники финансирования, использованные при подготовке или публикации рукописи, отсутствуют.

## Литература

1. Writing Committee; Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T., et al. 2024 ACC Expert consensus decision pathway on strategies and criteria for the diagnosis and management of myocarditis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2025; 85 (4): 391–431.
2. Титов В.А., Шишкова А.А., Митрофанова Л.Б. и др. Случай фульминантного миокардита. *Кардиология.* 2019; 59 (9): 91–96.
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
4. Zemkova M., Rob D., Dusík M., et al. Combined mechanical circulatory support (Impella + ECMO) in cardiogenic shock caused by fulminant myocarditis. *ESC Heart Fail.* 2025; 12 (1): 657–663.



5. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (33): 2636–2648.
6. Liaskos C., Marou E., Simopoulou T., et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2017; 50 (7): 414–421.
7. Pineton de Chambrun M., Charuel J.L., Hékimian G., et al. Severe viral myopericarditis with autoantibodies directed against RNA polymerase III. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (7): 502–504.
8. Belletti A., Lerosé C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021; 35 (10): 3067–3077.
9. Seshadri S.R., Salem E., Carlson A., et al. Acute fulminant myocarditis secondary to Coxsackie B virus. *Cureus.* 2025; 17 (2): e79635.
10. Rajpal S., Kahwash R., Tong M.S., et al. Fulminant myocarditis following SARS-CoV-2 Infection: JACC patient care pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 79 (21): 2144–2152.
11. Barhoum P., Pineton de Chambrun M., Dorgham K., et al. Phenotypic heterogeneity of fulminant COVID-19-related myocarditis in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80 (4): 299–312.
12. Quentric P., Charuel J.L., Moyon Q., et al. Anti-RNApol3-Associated myocarditis: an emerging disease linking autoimmunity and infection. *Ann. Intensive Care.* 2025; 15 (1): 38.
13. Ramanathan A., Weintraub M., Orlovetskie N., et al. A mutation in POLR3E impairs antiviral immune response and RNA polymerase III. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (36): 22113–22121.

### Fulminant Myocarditis Associated with Anti-RNA Polymerase III Antibodies: A Case Report and Literature Review

D.K. Arakelov<sup>1</sup>, K.V. Charaya<sup>2</sup>, V.A. Lidyaeva<sup>1</sup>, E.I. Shmidt, PhD<sup>1</sup>, A.P. Raksha, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Yu.V. Lerner<sup>2</sup>, D.Yu. Shchekochikhin, PhD<sup>1,2</sup>, A.S. Shilova, PhD<sup>3</sup>, M.B. Raimov<sup>3</sup>, A.R. Bogdanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov City Clinical Hospital No 1, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>3</sup> S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

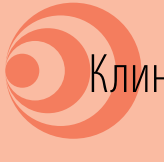
Contact person: Daniil K. Arakelov, arakelovd@gmail.com

**Aim.** To describe a rare case report fulminant myocarditis associated with anti-RNA polymerase III antibodies.

**Key points.** A 41-year-old woman was hospitalized in March 2025 with complaints of dyspnea and a prolonged episode of chest pain. Her medical history included a previous diagnosis of "Undifferentiated Connective Tissue Disease (Raynaud's syndrome, ANA positive)". In March 2025, seven days prior to admission, she had experienced an acute respiratory viral infection. After ruling out other causes, the clinical presentation upon admission was attributed to acute heart failure due to myocarditis, potentially associated with anti-RNA polymerase III antibodies. This was subsequently confirmed by immunoblot assay (detecting anti-RP155 antibodies) and postmortem examination. Due to the development of pulmonary edema and cardiogenic shock, mechanical ventilation and mechanical circulatory support in the form of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) were initiated. Given a further critical decline in myocardial contractility and left ventricular overload by the third day, left ventricular decompression was performed. This involved placement of an ECMO drainage cannula through a punctured atrial septum, followed by a period of full-body mechanical perfusion with a closed aortic valve for 10-12 hours. The patient also received pulse glucocorticosteroid therapy and antimicrobial treatment for community-acquired pneumonia. Over the following 10 days, myocardial contractility recovered. However, severe multiple organ failure developed (cerebral, respiratory, acute kidney injury, hepatic), alongside subarachnoid hemorrhage and severe acute respiratory distress syndrome (requiring conversion to venovenous ECMO), hospital-acquired pneumonia, and pseudomembranous colitis. After fifteen days of intensive care, thrombosis of the proximal segment of the extracorporeal circuit occurred. Given the impossibility of re-cannulation (all vascular access sites had been utilized) and the consequent inability to provide extracorporeal respiratory support, the patient experienced fatal hypoxia and died.

**Conclusion.** It is reasonable to test for anti-RNA polymerase III antibodies in patients with Raynaud's syndrome who develop acute myocarditis, because of probable association between this pathology and these specific immunological markers. Even with an extreme decline in cardiac contractility in fulminant myocarditis, recovery is possible if the critical period is passed. Mechanical circulatory support (MCS), including left ventricular unloading, is significant in fulminant myocarditis. The possibility of full-body mechanical perfusion should be considered, even if achieving the necessary MCS flow rate results in closure of the aortic valve.

**Keywords:** case report, fulminant myocarditis, anti-RNA polymerase III antibodies, VA-ECMO, left atrial drainage



<sup>1</sup> Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского, Москва

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва

## Кардиометаболические заболевания и колоректальный рак у «хрупкого» кардиоонкологического пациента – фокус на персонализированный подход к поликоморбидности с оценкой микробиоты кишечника в рамках междисциплинарного сотрудничества

Ю.В. Фролова, д.м.н.<sup>1</sup>, С.А. Цацурова<sup>1</sup>, А.В. Бутенко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.А. Фомичева, д.м.н.<sup>2</sup>, А.Л. Беджанян, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Сабрина Александровна Цацурова, tsatsurova99@list.ru

Для цитирования: Фролова Ю.В., Цацурова С.А., Бутенко А.В. и др. Кардиометаболические заболевания и колоректальный рак у «хрупкого» кардиоонкологического пациента – фокус на персонализированный подход к поликоморбидности с оценкой микробиоты кишечника в рамках междисциплинарного сотрудничества. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 84–89.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-84-89

**Цель.** Представить клиническое наблюдение успешного этапного оперативного лечения сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза и выявленного в ходе предоперационного кардиоскрининга колоректального рака с полным завершённым циклом кардиоонкологического обследования в рамках персонализированного подхода к поликоморбидности пациента и межклинического взаимодействия.

**Основные положения.** Кардиометаболические заболевания и колоректальный рак являются серьёзной медицинской и социально-экономической проблемой общественного здравоохранения, занимая ведущие позиции в структуре смертности среди населения во всем мире. В последние годы интерес медицинского научного сообщества сосредоточен на исследовании дисбиоза кишечника, приводящего к развитию и прогрессированию различных хронических заболеваний. Воспаление, иммунный ответ, нарушение липидного и углеводного обменов, артериальная гипертензия, генетические мутации являются основными факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза и колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Заключение.** Необходимо продолжать поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней, направленных на формирование эффективных клинических подходов к стратификации риска и вторичной профилактике кардиоваскулярных и онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, колоректальный рак, кардиометаболические заболевания, мультиморбидность

### Введение

Кардиометаболические заболевания (КМЗ), включающие ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническую болезнь почек (ХБП), гиперурикемию, неалкогольную жировую дистрофию печени и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), стали глобальной проблемой мирового здравоохранения, в первую очередь за счет увеличения расходов на их лечение, чаще всего из-за частой бессимптомности вплоть до поздних стадий, что подчеркивает настоятельную необходимость продолжить поиск более эффективных стратегий своевременной профилактики и вмешательства [1].

В современном мире более 523 млн человек страдают болезнями системы кровообращения, которые по-прежнему являются лидирующей причиной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения,

в 2019 г. от ССЗ погибло 17,9 млн человек, что составило 32% всех случаев смерти в мире; при этом 85% случаев были вызваны инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом атеросклеротического генеза [2].

В 2022 г. смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила около 570 случаев на 100 тыс. взрослого населения. Наибольший вклад в структуру смертности вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС), основополагающей причиной которой являются атеросклероз коронарных артерий (КА), атеротромбоз. Кроме того, отмечается прирост распространенности других атеросклеротических ССЗ, обусловленных поражением брахиоцефальных, интракраниальных сосудов, артерий нижних конечностей [3].

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, он



занимает третье место в структуре общей онкологической заболеваемости и второе – в структуре причин смерти от опухолевых заболеваний [4].

При КРР риск сердечно-сосудистых осложнений крайне повышен. По данным исследования FALCON, было выявлено, что более 70% послеоперационных смертей после обширных абдоминальных вмешательств обусловлены развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой недостаточности [5]. Для снижения смертности среди таких пациентов необходимо глубокое понимание причин и путей развития ССЗ для определения контекстуально соответствующих решений [6].

Хроническое воспаление служит одним из ключевых звеньев возникновения и прогрессирования КРР и КМЗ, имеющего решающее клиническое значение [7]. В последнее десятилетие постепенно выявляется определяющее влияние микробиома кишечника на здоровье человека. В ряде исследований сообщается, что продукты ферментации кишечной микробиоты приводят к развитию метаболических и онкологических заболеваний, в частности ССЗ и КРР. В недавних работах показано, что дисбиоз прогрессирует у пожилых людей преимущественно за счет увеличения числа провоспалительных микробных метаболитов и снижения количества полезных микробов в кишечнике. Предполагается также, что дисбактериоз кишечника является одной из основных причин заболеваемости КМЗ и КРР и, как следствие, преждевременной смерти пожилых людей [8, 9].

Цель описания клинического случая – определить значение персонализированного межклинического подхода к своевременной диагностике и лечению пожилого пациента с сочетанием КМЗ и КРР, в том числе предоперационной оценки фекальной микробиоты кишечника как дополнительного биомаркера и фактора риска развития и прогрессирования этих заболеваний в реальной клинической практике.

### Клинический случай

Пациент Л. 73 лет поступил в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова 27.06.2024 г. с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, возникшие с февраля 2024 г. и прогрессивно нарастающие в течение последнего месяца. В анамнезе у пациента более десяти лет артериальная гипертензия (АГ), в 2018 г. была выполнена эндартерэктомия из левой общей бедренной артерии (БА), устья глубокой БА, поверхностной БА, пластика общей БА. Постоянно принимал аторвастатин в дозе 40 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту – 100 мг в сутки, бисопролол – 2,5 мг в сутки, эдарби – 40 мг в сутки. На момент госпитализации в НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова

состояние средней тяжести, тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 85 уд/мин, акцент II тона над аортой, патологических шумов над всеми точками аускультации и хрипов в легких не выслушивается, артериальное давление (АД) – 170/90 мм рт. ст., никтурия, периферических отеков нет; индекс массы тела – 31,49. В анализах крови при поступлении отмечено снижение уровня гемоглобина (Hb) до 99,3 г/л и сывороточного железа до 5,7 мкмоль/л при нормальном уровне эритроцитов (5,3 тыс/мкл), повышение уровня креатинина до 149,4 мкмоль/л, мочевой кислоты до 554 мкмоль/л, глюкозы до 6,7 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности до 1,68 ммоль/л, тропонина Т до 33,2 пг/мл, уровень калия – 4,3 ммоль/л. По данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) зарегистрированы: синусовый ритм с диапазоном ЧСС – 45–72–122 уд/мин; 163 желудочковых экстрасистолии; одна пробежка – желудочковая тахикардия (ЖТ) с максимальной ЧСС – 160 уд/мин, 767 наджелудочковых экстрасистолий; три пробежки – наджелудочковая тахикардия (НЖТ), нет достоверной динамики сегмента ST-T и пауз. По данным эхокардиографии: индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) – 71,5 мл/м<sup>2</sup>, индексированный конечно-систолический объем ЛЖ – 36,71 мл/м<sup>2</sup>, зона гипо- и акинезии заднебоковой стенки ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ по 2-му типу, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 48%, толщина межжелудочковой перегородки – 13 мм, толщина задней стенки ЛЖ – 8 мм, размер правого желудочка – 28 мм, объем левого предсердия – 100 мл, гемодинамически незначимые клапанные регургитации, систолическое давление в легочной артерии – 28 мм рт. ст. По данным триплексного сканирования брахиоцефальных артерий, максимальный стеноз 55% в правой общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии, линейная скорость кровотока – до 1 м/с.

Учитывая вышеуказанные данные эхокардиографии и наличие у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН), умеренно сниженной ФВ ЛЖ на фоне повышенного уровня глюкозы и мочевой кислоты, длительный анамнез АГ, мультифокальное атеросклеротическое поражение периферических артерий, ретроспективно был выставлен диагноз ИМ нижней стенки ЛЖ неизвестной давности, а также была оптимизирована медикаментозная терапия: назначены лозартан (100 мг/сут) и амлодипин (5 мг/сут), иницирована терапия спиронолактоном (25 мг/сут), дапаглифлозином (10 мг/сут), аллопуринолом (100 мг/сут); суточное АД стабилизировалось на уровне 120–140/70–80 мм рт. ст. При подготовке к селективной коронарной ангиографии (КАГ) с учетом исходных данных о сниженном уровне Hb до 99,3 г/л и сывороточного железа до 5,7 мкмоль/л (при отрицании пациентом данных о недавно перенесенных кровотечениях, в том числе черного стула) три дня проводилась внутривенная инфузия препаратами железа с последующим контрольным выполнением общего анализа крови (уровень Hb – 10,82 г/л, эритроцитов –  $5,2 \times 10^{12}/л$ ) и переходом на пероральный прием препаратов железа. Для исключения возможных скрытых источников кровотечения были выполнены



эзофагогастроуденоскопия (недостаточность кардии, смешанный гастрит) и колоноскопия (на расстоянии 40 см от ануса выявлено опухолевидное образование протяженностью 5 см и занимающее 3/4 окружности кишки; взята биопсия).

Учитывая наличие прогрессирующей клинической картины стенокардии у поликоморбидного пациента с перенесенным ранее ИМ, зарегистрированными пробегками ЖТ, умеренно сниженной ФВ ЛЖ и атеросклеротическим поражением периферических артерий, с целью оценки состояния коронарного русла с помощью правого радиального доступа была выполнена селективная КАГ с внутривенной нефротической инфузионной поддержкой (левый тип кровоснабжения миокарда, ствол левой КА с неровными контурами, передняя нисходящая артерия в проксимальном сегменте стенозирована на 50%; огибающая артерия (ОА) субтотально стенозирована в проксимальной трети с переходом на дистальную треть, дистальные отделы заполняются анте- и ретроградно по внутрисистемным коллатералям, правая КА (мелкая ветвь) в проксимальном сегменте с переходом на средний сегмент протяженно субтотально стенозирована ( $d < 2$  мм), дистальные отделы заполняются антеградно, по внутрисистемным и мостовидным коллатералям).

01.07.2024 г. было выполнено стентирование ОА с использованием стента Alpine размером 2,25 × 23 мм,

остаточный стеноз ОА в месте установки стента – 0% (рис. 1, а, б). Назначена двухкомпонентная дезагрегационная терапия: клопидогрел (75 мг/сут) и ацетилсалициловая кислота (75 мг/сут).

03.07.2024 г. в удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара с диагнозом: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ нижней стенки неизвестной давности). Атеросклероз КА. Транслюминальная балонная коронарная ангиопластика со стентированием ОА стентом Alpine 2,25 × 23 мм от 01.07.2024 г. Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, почечных артерий (гемодинамически незначимый). Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Оклюзия левой общей БА, окклюзия левой поверхностной БА. Эндартерэктомия из левой общей БА, устья глубокой БА, поверхностной БА, пластика общей БА от декабря 2018 г. Перемежающая хромота 2Б стадии по классификации Фонтейна – Покровского. Хроническая артериальная недостаточность 3-й стадии. Гиперлипидемия 2а типа. Нарушение ритма сердца: неустойчивые пробежки ЖТ. ХСН с умеренно низкой ФВ (ФВ ЛЖ – 48–50%) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Гипертензивная болезнь 3-й стадии, степень АГ 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия. Нephropatia смешанного типа. ХБП 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации – 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Железодефицитная анемия легкой степени. Новообразование сигмовидной кишки неясной этиологии (биопсия в работе). Узловой зоб щитовидной железы, эутиреоз. Кисты печени. Ожирение I степени (индекс массы тела – 31,49).

По результатам гистологического исследования от 05.07.2024 г. диагностирована аденокарцинома низкой степени дифференцировки (рис. 2, а, б). Пациента проконсультировал руководитель хирургического отделения колопроктологии и урогинекологии (абдоминальной хирургии и онкологии II) РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского доктор медицинских наук А.Л. Беджанян. Рекомендовано выполнение хирургического лечения не ранее сентября 2024 г., учитывая отсутствие клинико-anamnestических данных об остром кровотечении

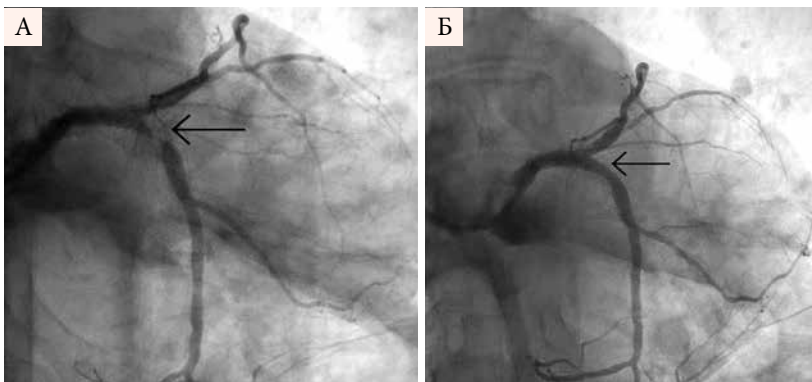


Рис. 1. Селективная коронароангиограмма: А – до операции (стрелкой указан субтотальный стеноз ОА); Б – после операции (стрелкой указан остаточный стеноз ОА после имплантации стента)

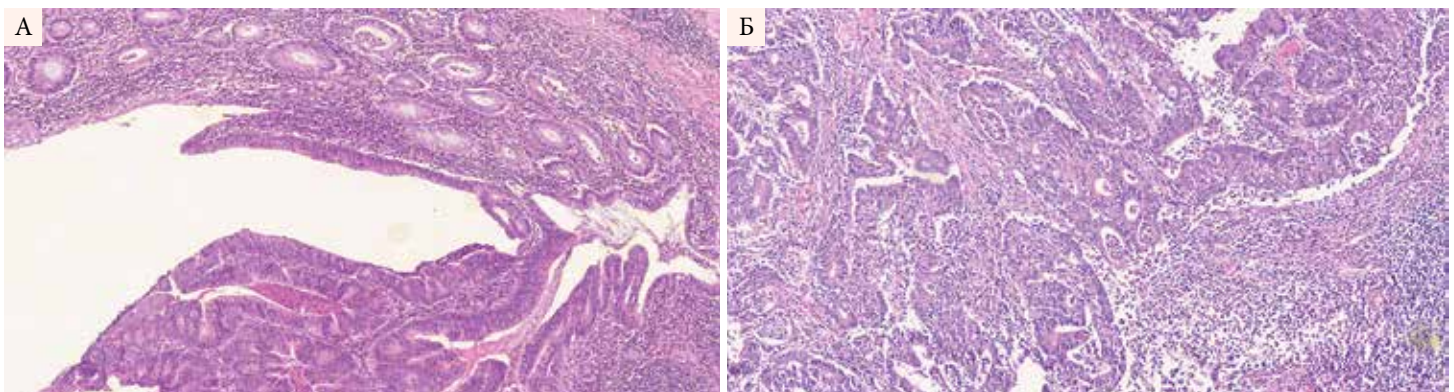


Рис. 2. Гистологический препарат: аденокарцинома (окраска по Крейбергу): А – ×100; Б – ×200



из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне дуальной дезагрегантной терапии после стентирования ОА. В связи с сохраняющимися повышенными значениями уровня креатинина (до 210 мкмоль/л), несмотря на терапию, направленную на устранение нарушений функции почек, онкологи-колопроктологи приняли решение о выборе этапности онкохирургического лечения аденокарциномы на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной и грудной полостей без внутривенного контрастирования (рис. 3, а, б): КТ-признаков отдаленных метастазов не выявлено, локальное циркулярное утолщение стенок сигмовидной кишки до 1,1 см.

За семь дней до операции на фоне плановой кардиальной терапии отменен клопидогрел, назначен подкожно фраксипарин в лечебной дозе. 18.09.2024 г. по поводу аденокарциномы сигмовидной кишки (характеристика опухоли по системе TNM – T2N0M0-G3) в РНЦХ была выполнена робот-ассистированная резекция сигмовидной кишки. Ранний послеоперационный период протекал без гемодинамически значимых сердечно-сосудистых и общехирургических осложнений, на вторые сутки отмечено восстановление пассажа пищи по пищеварительной системе с получением регулярного самостоятельного стула. На всех этапах онколучения проводилась кардиальная, антибактериальная, противовоспалительная, гастропротекторная, прокинотическая, антикоагулянтная терапия, инфузионная коррекция водно-электролитного баланса. На шестые сутки пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с возобновлением приема клопидогрела до 01.07.2025 г. включительно, заживление послеоперационных ран прошло первичным натяжением. С учетом данных иммуногистохимического анализа интраоперационно иссеченного биоматериала злокачественной опухоли и лимфоузлов химиотерапия не проводилась. По результатам полученных данных предоперационного анализа кишечной микробиоты пациенту был рекомендован курс пробиотиков.

## Обсуждение

Как было отмечено ранее, ССЗ и КРР имеют не только общие факторы риска, но и перекрестные патофизиологические механизмы, что позволяет рассматривать их как взаимосвязанные состояния. Хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушение регуляции ангиогенеза и дисбиоз кишечной микробиоты являются ключевыми звеньями в патогенезе как ССЗ, так и КРР, внося вклад в их развитие и прогрессирование. Микробиота кишечника человека представляет собой совокупность бесчисленного множества видов бактерий, грибов, простейших и вирусов, которые играют определенную роль в этиологии и патогенезе КМЗ и КРР у пожилых пациентов [10, 11].

У пациентов, страдающих КРР, состав кишечной микробиоты претерпевает значительные изменения, характеризующиеся преобладанием условно-патогенных (*Fusobacterium nucleatum*) и патогенных бактерий, а также снижением численности полезных микроорганизмов (*Clostridium*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium*) [12–14].

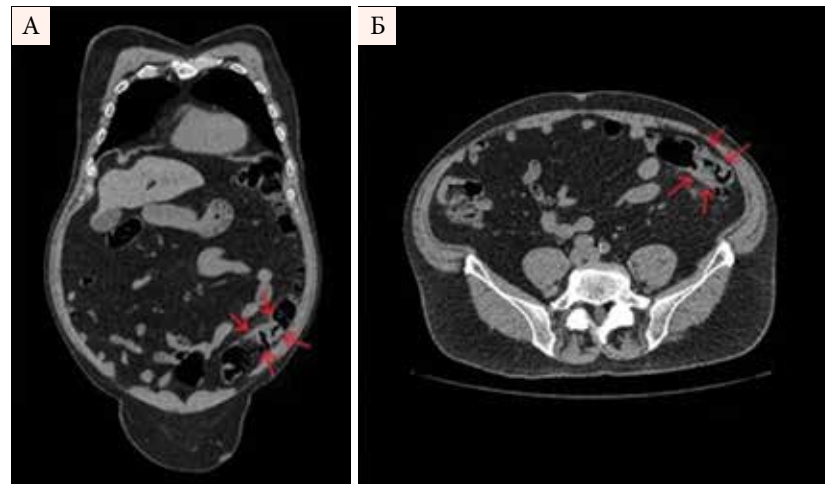


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости (стрелками указано новообразование сигмовидной кишки): А – фронтальная проекция, Б – аксиальная проекция

В экспериментальных исследованиях *in vivo* предоставлены прямые доказательства того, что микробиота пациентов с КРР может способствовать активному росту и прогрессированию опухолей. Пересадка фекальных образцов от больных КРР мышам с моделью рака толстой кишки или стерильным животным приводила к ускоренному росту опухоли и усиленной пролиферации клеток кишечника, что подтверждает важную роль микробиоты в развитии заболевания [15, 16].

Современные клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН также наблюдаются характерные изменения в составе кишечной микробиоты. Микробиом и ХСН оказывают взаимное влияние друг на друга [17–19]. Нарушения в микробном составе могут способствовать формированию атеросклеротических бляшек и усугублять течение ХСН в экспериментальных моделях [20–22]. В свою очередь ХСН может приводить к застою крови в кишечнике и хроническому воспалению низкой интенсивности, что вызывает повышение проницаемости кишечной стенки и последующий дисбактериоз [23, 24]. Кроме того, лечение ХСН также оказывает значительное влияние на состав микробиоты. Важно отметить, что микробиом может влиять на эффективность лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН [25–27].

В настоящее время становится очевидным, что существует сходство между изменениями в микробиоте при КРР и ССЗ, включая увеличение популяции *Fusobacterium* и снижение количества *Clostridium* и *Bifidobacterium*. Более того, микробиом оказывает влияние как на развитие ССЗ, так и на онкологические процессы посредством сходных механизмов, связанных с воздействием патогенных бактерий, микробных метаболитов и короткоцепочечных жирных кислот.

Благодаря технологическому прорыву в метагеномном секвенировании микробиома стало возможным устанавливать функциональные связи между микробиотой кишечника, физиологией «хозяина», метаболизмом, иммунитетом, ССЗ и злокачественными опухолями



ЖКТ. В ряде исследований получены данные о том, что дисбаланс микробиоты кишечника может напрямую или косвенно влиять на микросреду «хозяина» на всех этапах развития и прогрессирования КМЗ и КРР. При этом, несмотря на то что между здоровыми и больными пациентами с КМЗ и КРР обнаруживаются различия в микробном составе и разнообразии, выявить конкретные бактерии и потенциальные патофизиологические механизмы пока не удается [28–31].

Обнаружение лидирующих молекулярных механизмов, ответственных за развитие кардиометаболических расстройств и КРР, и применение полученных результатов секвенирования микробиоты кишечника представляют значительный научно-клинический интерес для исследователей.

У пациента в данном исследовании в результате анализа предоперационной микробиоты были отмечены высокий уровень кальпротектина, скудность разнообразия микробиоты, повышенное содержание *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus* spp., увеличение количества бактерий в сочетании с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. При выписке из стационара в течение трех месяцев пациент принимал пробиотики. В недавно опубликованном долгосрочном проспективном исследовании с участием более 7 тыс. жителей Финляндии было высказано предположение о решающем значении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в риске смертности [32]. Изменения в кишечной флоре приводят к соответствующим изменениям в метаболитах, опосредованно влияя

на развитие ССЗ и неопластического процесса в кишечнике. Хотя фундаментальных исследований все еще недостаточно, считаем, что патогенез поликоморбидных ССЗ и КРР у «хрупкого» пациента в конечном итоге будет выявлен.

## Заключение

Данный клинический случай подтверждает важность тесного междисциплинарного сотрудничества и необходимость поиска и разработки эффективных клинико-лабораторных, превентивных инструментальных стратегий, основанных на персонализированном подходе к диагностике и лечению поликоморбидного пожилого пациента с впервые выявленным КРР и хроническими КМЗ. Перечисленные выше факторы позволят сформировать системный алгоритм ведения и лечения «хрупкого» поликоморбидного кардиоонкологического пациента, направленный на улучшение продолжительности и качества жизни, что является одной из приоритетных целей в восстановлении и лечении таких пациентов. Понимание роли микробиома кишечника становится необходимым дополнительным полезным биомаркером комплексного персонализированного обследования пожилого пациента с КМЗ и КРР в условиях реальной клинической практики. ☞

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Минобрнауки России (FURG-2023-0002).

## Литература

1. Pastori D., Sciacqua A., Marcucci R., et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), metabolic syndrome and cardiovascular events in atrial fibrillation. A prospective multicenter cohort study. *Intern. Emerg. Med.* 2021; 16 (8): 2063–2068.
2. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization, Fact sheet. 2019. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 03.04.2026).
3. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2023; 3 (52): 5–9.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* 2023; 73 (1): 17–48.
5. Kamarajah S., Ismail L., Ademuyiwa A., et al. Mechanisms and causes of death after abdominal surgery in low-income and middle-income countries: a secondary analysis of the FALCON trial. *Lancet Glob. Health.* 2024; 12 (11): e1807–e1815.
6. Kim H., Park I.J., Han Y., et al. Cardiovascular morbidities in postoperative colorectal cancer patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 21359.
7. Фролова Ю.В., Дымова О.В., Петренко К.Н. и др. Модуляция кишечной микробиоты как новая стратегия профилактики и лечения коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака у одного пациента. *Обзор литературы. MD-Onco.* 2024; 4 (2): 87–92.
8. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y., et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2022; 14 (13): 2654.
9. Quaglio A.E.V., Grillo T.G., De Oliveira E.C.S., et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (30): 4053–4060.
10. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 65–80.
11. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307 (5717): 1915–1920.
12. Ahn J., Sinha R., Pei Z., et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105 (24): 1907–1911.
13. Lu Y., Chen J., Zheng J., et al. Mucosal adherent bacterial dysbiosis in patients with colorectal adenomas. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26337.
14. Wu N., Yang X., Zhang R., et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb. Ecol.* 2013; 66 (2): 462–470.
15. Wong S.H., Zhao L., Zhang X., et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice. *Gastroenterology.* 2017; 153 (6): 1621–1633.



16. Li L., Li X., Zhong W., Yang M., et al. Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in Apcmin/+ mice. *EBioMedicine*. 2019; 48: 301–315.
17. Luedde M., Winkler T., Heinsen F.A., et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*. 2017; 4 (3): 282–290.
18. Beale A.L., O'Donnell J.A., Nakai M.E., et al. The gut microbiome of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10 (13): e020654.
19. Kummén M., Mayerhofer C.C.K., Vestad B., et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 71 (10): 1184–1186.
20. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med*. 2013; 19 (5): 576–585.
21. Brandsma E., Kloosterhuis N.J., Koster M., et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circ. Res*. 2019; 124 (1): 94–100.
22. Li Z., Wu Z., Yan J., et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab. Investig*. 2018; 99 (3): 346–357.
23. Zheng A., Yi H., Li F., et al. Changes in gut microbiome structure and function of rats with isoproterenol-induced heart failure. *Int. Heart J*. 2019; 60 (5): 1176–1183.
24. Carrillo-Salinas F.J., Anastasiou M., Ngwenyama N., et al. Gut dysbiosis induced by cardiac pressure overload enhances adverse cardiac remodeling in a T cell-dependent manner. *Gut Microbes*. 2020; 12 (1): 1–20.
25. Caparrós-Martín J.A., Lareu R.R., Ramsay J.P., et al. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 95.
26. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352 (6285): 565–569.
27. Tuteja S., Ferguson J.F. Gut microbiome and response to cardiovascular drugs. *Circ. Genomic Precis. Med*. 2019; 12 (9): 421–429.
28. Kong C., Liang L., Liu G., et al. Integrated metagenomic and metabolomic analysis reveals distinct gut-microbiome-derived phenotypes in early-onset colorectal cancer. *Gut*. 2023; 72 (6): 1129–1142.
29. Wu W., Ouyang Y., Zheng P., et al. Research trends on the relationship between gut microbiota and colorectal cancer: a bibliometric analysis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023; 12: 1027448.
30. Ibeanu G.C., Rowaiye A.B., Okoli J.C., Eze D.U. Microbiome differences in colorectal cancer patients and healthy individuals: Implications for vaccine antigen discovery. *Immunotargets Ther*. 2024; 13: 749–774.
31. Dougherty M.W., Jobin C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2185028.
32. Salosensaari A., Laitinen V., Havulinna A.S., et al. Taxonomic signatures of cause-specific mortality risk in human gut microbiome. *Nat. Commun*. 2021; 12 (1): 2671.

### Cardiometabolic Diseases and Colorectal Cancer in the 'Frail' Cardio-Oncological Patient: A Focus on Personalized Management of Poly-Morbidity with Assessment of Gut Microbiota Within an Interclinical Consortium

Yu.V. Frolova, PhD<sup>1</sup>, S.A. Tsatsurova<sup>1</sup>, A.V. Butenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.A. Fomicheva, PhD<sup>2</sup>, A.L. Bedzhanyan, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow

<sup>2</sup> National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow

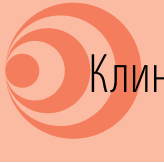
Contact person: Sabrina A. Tsatsurova, tsatsurova99@list.ru

**Aim.** To present a clinical case illustrating a staged successful surgical treatment of atherosclerotic cardiovascular pathology, identified during preoperative colorectal cancer screening, within the framework of a comprehensive cardio-oncological assessment. To emphasize the importance of personalized management of patients with various diseases and interdisciplinary collaboration.

**Key points.** Cardiometabolic diseases and colorectal cancer represent significant medical, socio-economic, and public health challenges, occupying leading positions in mortality statistics worldwide. In recent years, the scientific community has increasingly focused on investigating gut microbiota dysbiosis, which contributes to the development and progression of various chronic conditions. Inflammation, immune response dysregulation, disturbances in lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension, and genetic mutations are primary risk factors for the development and progression of atherosclerosis and colorectal cancer in patients over 60 years of age.

**Conclusion.** Continued research is essential to identify novel biological markers and therapeutic targets aimed at establishing effective clinical strategies for risk stratification and secondary prevention of cardiovascular and oncological diseases.

**Keywords:** cardio-oncology, colorectal cancer, cardiometabolic diseases, multimorbidity



<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 5, Москва

<sup>3</sup> Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы

# Антикоагулянтная и противоэпилептическая терапия у пациента с постинсультной эпилепсией

Ю.А. Чайчиц, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, М.В. Макаровская, к.м.н.<sup>1, 3</sup>, З.А. Набиева<sup>1</sup>, М.А. Смирнова, к.м.н.<sup>1</sup>, А.С. Рязанов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Чайчиц Ю.А., Макаровская М.В., Набиева З.А. и др. Антикоагулянтная и противоэпилептическая терапия у пациента с постинсультной эпилепсией. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 90–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-90-93

**Цель.** Продемонстрировать сложность подбора медикаментозной терапии у пациентов с постинсультной эпилепсией на примере случая из клинической практики.

**Основные положения.** Механизмы взаимодействия прямых оральных антикоагулянтов с противоэпилептическими препаратами остаются не до конца изученными, крупные исследования межлекарственных взаимодействий не проводились, а в клинической практике могут наблюдаться противоположные эффекты даже в отношении одной и той же комбинации препаратов. В статье представлено описание лечения пациента 72 лет, перенесшего кардиоэмболический инфаркт головного мозга с последующим развитием постинсультной эпилепсии. На фоне одновременного приема вальпроевой кислоты и дабигатрана у пациента возникло желудочно-кишечное кровотечение, что послужило поводом для замены дабигатрана на ривароксабан и подбора другого противоэпилептического препарата с меньшим риском межлекарственного взаимодействия.

**Заключение.** Представленный клинический случай напоминает о потенциальных рисках межлекарственного взаимодействия и демонстрирует сложность подбора медикаментозной терапии у пациентов с постинсультной эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, противоэпилептические препараты, прямые оральные антикоагулянты, новые оральные антикоагулянты, межлекарственное взаимодействие

## Введение

Инсульт является одной из ведущих причин развития эпилепсии у пациентов пожилого возраста и наиболее частым фактором возникновения симптоматических эпилептических приступов в данной популяции [1]. В то же время у значительной части пациентов, перенесших ишемический инсульт, имеется фибрилляция предсердий или другие сердечно-сосудистые заболевания, требующие длительной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. В последние годы прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), включая дабигатран и ривароксабан, стали препаратами первой линии в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий благодаря благоприятному профилю эффективности и безопасности [2].

Таким образом, в клинической практике нередко возникает ситуация, когда пациенту одновременно требуется назначение антикоагулянтов и противоэпилептических препаратов. Однако особенности взаимодействия этих групп лекарственных средств остаются недостаточно изученными. Известно, что многие противоэпилептические препараты способны влиять на систему цитохрома P450 и транспортные белки, включая Р-гликопротеин, что потенциально может изменять фармакокинетику ПОАК и приводить к развитию тромбоэмболических осложнений или кровотечений [3, 4]. При этом результаты клинических исследований остаются противоречивыми: в некоторых работах продемонстрировано повышение риска кровотечений при совместном применении данных препаратов [5], тогда как другие исследования указывают на возможное снижение



эффективности антикоагулянтной терапии и увеличение риска тромбоэмболических событий [6, 7].

Ограниченность и неоднозначность имеющихся данных затрудняют выбор оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. В этой связи клинические наблюдения представляют особую ценность для лучшего понимания возможных эффектов совместного применения противоэпилептических препаратов и ПОАК. В данной статье представлен клинический случай лечения пациента с постинсультной эпилепсией, получавшего антикоагулянтную терапию, демонстрирующий сложность подбора лечения и необходимость учета потенциальных лекарственных взаимодействий при ведении пациентов с коморбидными заболеваниями.

### Клинический случай

У мужчины 72 лет внезапно развилась слабость правых конечностей, нарушение речи, прогрессирующее угнетение сознания. Супруга вызвала бригаду скорой медицинской помощи, пациент доставлен в приемное отделение многопрофильного стационара города Москвы. Из анамнеза известно, что мужчина длительное время страдает артериальной гипертензией и постоянной формой фибрилляции предсердий, по поводу чего получал азилсартан с хлорталидоном, бисопролол и дабигатран. Иных хронических заболеваний ранее диагностировано не было. Супруга сообщила, что за несколько недель до случившегося пациент самостоятельно отменил дабигатран. На компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки острого ишемического поражения в бассейне левой средней мозговой артерии, диагностирован инфаркт головного мозга кардиоэмболического патогенетического подтипа. Возобновлен прием дабигатрана в дозе 300 мг/сут. Через два дня, после стабилизации состояния, пациент был переведен из реанимации в неврологическое отделение, где возникла серия тонико-клонических приступов, по поводу чего пациенту была назначена вальпроевая кислота в дозе 1000 мг/сут с целью установления контроля над эпилептическими приступами. При выписке сохранялся грубый неврологический дефицит: моторная афазия, глубокий правосторонний гемипарез, гемигипестезия. На протяжении госпитализации приступы более не возникали, прием вальпроевой кислоты был рекомендован до отмены неврологом по месту жительства.

Спустя четыре месяца после выписки из стационара у пациента развился эпизод острого желудочно-кишечного кровотечения. Со слов пациента, данный эпизод был расценен кардиологом как следствие возможного межлекарственного взаимодействия между вальпроевой кислотой и дабигатраном, была предложена замена дабигатрана на ривароксабан в дозе 15 мг/сут, рекомендована консультация невролога с целью коррекции противоэпилептической терапии. Невролог, в связи с отсутствием приступов вне острого периода инсульта и потенциальным

взаимодействием противоэпилептического препарата с антикоагулянтами, предложил отмену вальпроевой кислоты.

Через два месяца у пациента вновь развилась серия из двух тонико-клонических приступов. Невролог диагностировал фокальную постинсультную эпилепсию с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом, назначил карбамазепин в дозе 400 мг/сут, однако в скором времени препарат был отменен в связи с развитием аллергической реакции и заменен на окскарбазепин в дозе 600 мг/сут, который больной переносил удовлетворительно. Пациент был направлен на консультацию к эпилептологу. В связи с потенциальным риском взаимодействия окскарбазепина с ривароксабаном предпринимались неуспешные попытки замены противоэпилептического препарата на ламотриджин (отменен в связи с аллергической реакцией) и левитирацетам (отменен в связи с появлением агрессивности, поведенческими нарушениями). Было принято решение оставить терапию без изменений.

В последующем пациент на протяжении пяти лет к эпилептологу не обращался. На фоне приема окскарбазепина эпилептические приступы возникли около одного раза в год. Сердечно-сосудистые осложнения, спонтанные кровотечения за данный период не регистрировались. При очередном обращении к неврологу было рекомендовано увеличение дозировки окскарбазепина до 900 мг/сут с возможностью дальнейшей титрации при недостаточной эффективности проводимой терапии.

### Обсуждение

Дабигатран и ривароксабан являются одними из самых часто назначаемых антикоагулянтов и препаратами первой линии, применяемыми с целью профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [2]. Во многих случаях антикоагулянты назначают с целью вторичной профилактики после уже свершившегося, впервые в жизни возникшего ишемического инсульта. Инсульт, в свою очередь, является одной из лидирующих причин развития эпилепсии в пожилом возрасте [1]. Таким образом, в клинической практике неврологов и кардиологов нередко встречаются пациенты, требующие назначения как антикоагулянтов, так и противоэпилептических препаратов. Известно о рисках тромбоэмболических осложнений или кровотечений у больных, принимающих одновременно ПОАК и противоэпилептические препараты [8]. При этом межлекарственное взаимодействие этих двух классов препаратов не до конца изучено и оставляет ряд вопросов открытыми [7, 9].

В нашем клиническом случае пациенту, принимающему дабигатран, после развившихся на фоне инсульта острых симптоматических приступов была назначена вальпроевая кислота – эффективный противоэпилептический препарат первого поколения, до сих пор широко применяемый в неврологической практике. Вальпроевая кислота известна как



ингибитор широкого спектра действия, в частности, мощный ингибитор ферментов цитохрома P450 (CYP), включая CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также иных печеночных ферментов [6, 10]. Она замедляет метаболизм многих лекарственных средств, в биотрансформации которых задействованы ферменты цитохрома P450, повышая тем самым их концентрацию в крови. Возможно, такое межлекарственное взаимодействие стало причиной развившегося через четыре месяца желудочно-кишечного кровотечения и привело к последующей замене лекарственных препаратов. Однако убедительные доказательства влияния вальпроевой кислоты на метаболизм дабигатрана в настоящее время отсутствуют.

Дабигатран является пролекарством, активный метаболит которого образуется в печени под воздействием печеночной карбоксилэстеразы и не зависит от ферментов цитохрома P450 [11]. При этом дабигатран является субстратом для гликопротеина P – транспортера лекарственных средств через биологические мембраны, с ингибированием которого при совместном приеме с некоторыми антибактериальными и противогрибковыми препаратами связано повышение концентрации дабигатрана в крови [11]. В настоящее время нет убедительных данных о воздействии вальпроевой кислоты на гликопротеин P в организме человека [4]. Существуют данные *in vitro* о способности вальпроевой кислоты к индукции гликопротеина P [6], но в таком случае ее, скорее, можно рассматривать как препарат, наоборот, потенциально снижающий концентрацию дабигатрана в крови и тем самым увеличивающий риск повторной сердечно-сосудистой катастрофы, но не кровотечения. Однако можно предположить возможность индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств, которые гипотетически могут привести к тому, что вальпроевая кислота начнет конкурировать с дабигатраном за одни и те же пути выведения в почках или ингибировать активность иных ферментов, участвующих в выведении дабигатрана, которые пока не изучены.

Ривароксабан, в свою очередь, не только является субстратом для гликопротеина P, но и активно метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450, в том числе CYP3A4 [11]. Вальпроевая кислота, являясь ингибитором CYP3A4, теоретически должна замедлять метаболизм ривароксабана, повышая риск кровотечения. Отдельные когортные исследования, действительно, сообщают о повышенном риске кровотечений при совместном приеме вальпроевой кислоты и непрямым оральных антикоагулянтов [5]. Но есть и клинические данные, которые говорят об обратном: пациенты, принимающие вальпроевую кислоту совместно с ПОАК, имеют повышенный риск цереброваскулярной катастрофы или системной эмболии, сравнимый с аналогичным риском при приеме карбамазепина – мощного индуктора ферментов цитохрома P450 [6]. Более того, сходные эффекты наблюдались и у пациентов,

получавших леветирацетам, который не оказывает влияния на работу ферментов печени [5, 6]. Представленный клинический случай также свидетельствует в пользу возможного снижения концентрации в крови ривароксабана при совместном приеме с вальпроевой кислотой [12]. Возможно, это связано с особенностями влияния вальпроевой кислоты на CYP3A4 – было описано как ингибирующее, так и индуцирующее влияние на данный фермент [3]. В связи с вышесказанным в нашем клиническом случае решение об отмене вальпроевой кислоты при переходе пациента на прием ривароксабана можно считать обоснованным.

Экспертные сообщества в настоящее время не рекомендуют принимать ПОАК совместно с противосудорожными препаратами, являющимися ингибиторами ферментов цитохрома P450, и подчеркивают, что необходима осторожность при совместном назначении с леветирацетамом из-за риска тромбэмболических осложнений [13]. Однако не во всех исследованиях подтверждено наличие такого риска [14].

На протяжении пяти лет пациент принимал окскарбазепин. Данный препарат воздействует на ферменты цитохрома P450, в частности на фермент CYP3A4, но в значительно меньшей степени, чем карбамазепин [12]. Следовательно, окскарбазепин может оказывать влияние на метаболизм ривароксабана. Однако убедительных клинических данных о рисках совместного приема данных препаратов в настоящее время не опубликовано. У пациента в нашем клиническом случае в течение пяти лет не развилось кровотечений или повторного инфаркта головного мозга.

## Заключение

ПОАК в известной степени пришли на смену варфарину в профилактике тромбэмболических осложнений неклапанной фибрилляции предсердий и иных заболеваний, зарекомендовав себя как препараты с хорошим профилем безопасности. Описанный клинический случай напоминает о возможных рисках приема ПОАК, связанных, в частности, с межлекарственным взаимодействием у пациентов с коморбидными заболеваниями. Механизмы взаимодействия ПОАК с противосудорожными препаратами остаются недостаточно изученными, а в некоторых случаях клинические данные расходятся с нашими представлениями о взаимодействии препаратов. Внимательность и осведомленность могут помочь врачу избежать осложнений при ведении полиморбидных пациентов неврологического и кардиологического профиля, получающих комбинированную терапию. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.



## Литература

1. Tanaka T., Ihara M., Fukuma K., et al. Pathophysiology, diagnosis, prognosis, and prevention of poststroke epilepsy: clinical and research implications. *Neurology*. 2024; 102 (11): e209450.
2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/382\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/382_2) (дата обращения: 25.03.2026).
3. Stöllberger C., Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016; 126: 98–101.
4. Goldstein R., Jacobs A.R., Zighan L., et al. Interactions between direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications: potential implications on DOAC Treatment. *CNS Drugs*. 2023; 37 (3): 203–214.
5. Wang C.L., Wu V.C.C., Chang K.H., et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2020; 6 (3): 147–154.
6. Gronich N., Stein N., Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2021; 110 (6): 1526–1536.
7. Acton E.K., Willis A.W., Gelfand M.A., Kasner S.E. Poor concordance among drug compendia for proposed interactions between enzyme-inducing antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2019; 28 (11): 1534–1538.
8. Giustozzi M., Calvello C., Eusebi P., et al. Safety and efficacy of concomitant treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiseizure medications: a propensity score matching cohort study. *Epilepsia*. 2024; 65 (8): e141–147.
9. Volkers N. Direct-acting oral anticoagulants and antiseizure medications: trying to shed light on a therapeutic gray zone. *Epigraph*. 2025; 27 (1): 30–36.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Издательский дом БИНОМ, 2019.
11. Азимова Б.А., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А. Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов. *CardioСоматика*. 2022; 13 (3): 162–167.
12. Langenbruch L., Meuth S.G., Wiendl H., et al. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid – A case report. *Seizure*. 2020; 80: 46–47.
13. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (16): 1330–1393.
14. Acton E.K., Hennessy S., Gelfand M.A., et al. Direct-acting oral anticoagulants and antiseizure medications for atrial fibrillation and epilepsy and risk of thromboembolic events. *JAMA Neurol*. 2024; 81 (8): 835–844.

### Anticoagulant and Antiepileptic Therapy in a Patient with Post-Stroke Epilepsy

Yu.A. Chaichits, PhD<sup>1,2</sup>, M.V. Makarovskaya, PhD<sup>1,3</sup>, Z.A. Nabieva<sup>1</sup>, M.A. Smirnova, PhD<sup>1</sup>, A.S. Ryzanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> City Polyclinic No. 5, Moscow

<sup>3</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

**Aim.** To demonstrate the complexity of selecting drug therapy in patients with post-stroke epilepsy using a clinical case.

**Key points.** The mechanisms of interaction between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs (AEDs) remain poorly understood. Large-scale drug-drug interaction studies have not been conducted, and opposing effects may be observed in clinical practice even with the same drug combination. This article presents a clinical case of a 72-year-old patient who suffered a cardioembolic cerebral infarction followed by the development of post-stroke epilepsy. While taking valproic acid and dabigatran concomitantly, the patient developed gastrointestinal bleeding, prompting the replacement of dabigatran with rivaroxaban and the selection of another AED with a lower risk of drug-drug interaction.

**Conclusion.** This clinical case highlights the potential risks of drug-drug interactions and demonstrates the complexity of selecting drug therapy in patients with post-stroke epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, antiepileptic drugs, direct oral anticoagulants, new oral anticoagulants, drug interactions



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕГИОНОВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ РОССИИ 2025-2030

Подробнее  
на сайте [moir.pro](http://moir.pro)



Реклама



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

# Леркамен®

Лерканидипин

## Эффективность и хорошая переносимость

у различных групп пациентов  
с артериальной гипертензией<sup>1</sup>

### Показания:

- Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов<sup>1</sup>
- Контроль АД 24 часа<sup>1</sup>



### Базовая информация по препарату Леркамен от 30.05.2025

**Действующее вещество:** лерканидипина гидрохлорид в дозе 10 мг и 20 мг.

**Показания к применению:** Препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов. **Режим дозирования.** Рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен 10 или ½ таблетки препарата Леркамен 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг в сутки (2 таблетки препарата Леркамен 10 или 1 таблетка препарата Леркамен 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. **Способ применения.** Внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; обструкция выносящего тракта левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролезандимин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен 10 и Леркамен 20.

1. ОХЛП Леркамен 10 и Леркамен 20

ПО ЛИЦЕНЗИИ «РЕКОРДАТИ».

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.  
RU-LER-06-2025-v01-print. Дата одобрения 08.09.2025.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес [AE-BC-RU@berlin-chemie.com](mailto:AE-BC-RU@berlin-chemie.com)

Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Леркамен 10

Леркамен 20

Базовая информация  
по препарату Леркамен от 30.05.2025



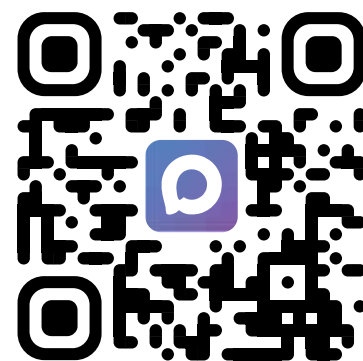
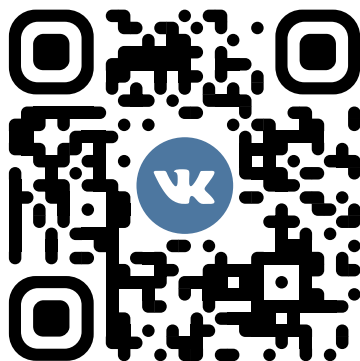
Ознакомьтесь с полной информацией  
о лекарственном препарате, используя QR-код

# ГлавВрач ОНЛАЙН

Полезная информация  
для принятия управленческих  
решений

Обзоры рынка, экспертные мнения, обучающие программы,  
юридические и кадровые аспекты управления клиникой

**Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!**





Весь ассортимент  
профессиональной литературы  
для врачей



**ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ**

и будьте в курсе книжных новинок,  
предстоящих мероприятий  
и главных новостей медицины!



@DOCTOR\_NAVIGATOR

# Акварио

валсартан + сакубитрил

## Наполни сердце силой!



Современная терапия  
хронической сердечной  
недостаточности  
и артериальной  
гипертензии

 Акрихин

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ