



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

## International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Семейная форма синдрома слабости  
синусового узла. Новые взгляды  
на полигенное происхождение и  
перспективы генной терапии

Эхокардиографические  
изменения у лиц,  
перенесших COVID-19,  
через 6 и 12 месяцев после  
выписки из стационара

Распространённость  
и особенности  
дислипидемии в различных  
популяциях с учетом расово-  
этнической, половой и  
возрастной принадлежности

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**  
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**  
**Richard Williams**



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Том 11, № 37, март 2023

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

Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

## Главный редактор

Мамедов М. Н., Россия

## Заместитель главного редактора

Канорский С. Г., Россия

## Научный редактор

Арабидзе Г. Г., Россия

## Помощник главного редактора

Anna Arteyeva, Великобритания

## Главные консультанты

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

## Консультант по статистике

Деев А. Д., Россия

## Международная редакционная коллегия

Adnan Abaci, Турция

Арабидзе Г. Г., Россия

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Митченко Е. И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Seth Baum, США

Хирманов В. Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю. А., Россия

## Ответственный переводчик

Мосолова Е. С., Россия

## Ответственный редактор

Савчук Е. А., Россия

## Контактная информация:

Адрес редакции:

127106, Россия, Москва, Гостиничный

пр., 6, стр. 2, оф. 213

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

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

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Статьи для публикации отправлять

по e-mail: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Printed in Russia

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайтах Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки:

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

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

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 11, Number 37, March 2023

The *International Heart and Vascular Disease Journal* is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

## EDITOR-IN-CHIEF

Mehman Mamedov, Russia

## DEPUTY EDITOR

Sergey Kanorsky, Russia

## ASSOCIATE EDITOR

Anna Arteyeva, UK

## SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

## STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Grigory Arabidze, Russia

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

## Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building

2, Prospect Gostinichny 6, Moscow

127106, Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website:

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

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Articles for publication should be sent

to: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Printed in Russia

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

Complete versions of all issues are published: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

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

## Содержание

Обращение Главного редактора	3
Обзор зарубежных медицинских новостей	4
<b>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</b>	
<i>Искендеров Б. Г.</i> <b>Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии</b>	5
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>	
<i>Канорский С. Г., Панченко Д. И., Быстров А. О., Мойсова Д. Л., Городин В. Н., Ионов А. Ю.</i> <b>Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара</b>	17
<i>Старичкова А. А., Хидирова Л. Д., Цыганкова О. В., Василенко А. А., Осмиева З. М.</i> <b>Сравнительная оценка психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста в зависимости от наличия постковидного синдрома</b>	25
<i>Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С.</i> <b>Использование в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий коррекции потенциально модифицируемых предикторов ее развития у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением. Проспективное исследование</b>	35
<b>ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ</b>	
<i>Акимов А. М., Новосёлов А. В., Лебедев Е. В., Каюмова М. М.</i> <b>Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний</b>	45
<i>Мамадумаров М. А.</i> <b>Распространённость и особенности дислипидемии в различных популяциях с учетом расово-этнической, половой и возрастной принадлежности</b>	54
Правила для авторов	63

## Contents

Editor's welcome	3
International medical review	4
<b>LEADING ARTICLE</b>	
<i>Iskenderov B.G.</i> <b>Familial form of sick sinus syndrome. New views on polygenic origin and prospects for gene therapy</b>	5
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
<i>Kanorsky S.G., Panchenko D.I., Bystrov A.O., Moissova D.L., Gorodin V.N., Ionov A.Yu.</i> <b>Echocardiographic changes in patients who experienced COVID-19 after 6 and 12 months of hospital discharge</b>	17
<i>Starichkova A.A., Khidirova L.D., Tsygankova O.V., Vasilenko A.A., Osmieva Z.M.</i> <b>Comparative analysis of psychocognitive status in elderly patients with comorbidities depending on the presence of post-COVID syndrome</b>	25
<i>Olesin A.I., Konstantinova I.V., Tyuteleva N.N., Ivanov V.S.</i> <b>Primary prevention of atrial fibrillation with the correction of its potentially modifiable risk factors in comorbid patients with abdominal obesity for its primary prevention. Prospective study</b>	35
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
<i>Akimov A.M., Novosyolov A.V., Lebedev E.V., Kayumova M.M.</i> <b>Some factors of chronic social stress accompanying the development of cardiovascular diseases</b>	45
<i>Mamadumarov M.A.</i> <b>Prevalence and features of dyslipidemia in different populations depending on race/ethnicity, gender and age</b>	54
Guidelines for authors	63



# Обращение Главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, тридцать седьмой номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовые, оригинальные и обзорные статьи.

Раздел «Передовая статья» открывает работа, в которой отражены новые данные о полигенном происхождении семейной (врожденной) формы синдрома слабости синусового узла (СССУ) и подходы к генной терапии этой патологии. Также приводится информация об эпидемиологии СССУ и приобретенных (вторичных) причинах манифестации его клинических проявлений. Представлены достижения последних лет в области генной терапии СССУ и перспективы ее развития.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три публикации. В первой статье с участием 85 пациентов изучается динамика эхокардиографических изменений после перенесенного COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Среди важных находок в процессе наблюдения — повышение частоты выявления гидроперикарда, диастолической дисфункции правого желудочка 2–3 типов, значимое увеличение максимального и среднего градиентов давления на аортальном клапане, а также среднего градиента давления на митральном клапане. Во второй статье проведена сравнительная оценка психокогнитивного статуса у 223 пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий и коморбидностью ССЗ в зависимости от наличия постковидного синдрома. Установлено, что тревожно-депрессивный синдром с сопутствующей коморбидной патологией отмечался в 49–61% случаев, с большей частотой у больных с COVID-19. В третьей работе в ходе трехлетнего проспективного исследования определялась роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска формирования фибрилляции предсердий на ее первичное развитие у коморбидных больных с абдоминальным ожирением и внеочередными предсердными комплексами. У коморбидных больных снижение фактического возникновения фибрилляции предсердия, в сравнении с прогнозируемым, наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых факторов риска ее развития, достигших целевых значений, при их сохранении в течение 2-х и более лет.

В разделе «Обзорные статьи» представлены две работы. В статье сибирских ученых было показано, что факторы хронического стресса взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями посредством хронических физиологических состояний. За последние три десятилетия сформирована доказательная база о ключевой роли психосоциальных факторов в возникновении и развитии кардиоваскулярной патологии. Авторы показали возможность обоснования неконвенционными факторами риска более половины вариативности выявления случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Во второй статье обсуждаются возрастные особенности распространенности дислипидемии и механизмы нарушений метаболизма холестерина с учетом процессов старения. Представлены данные научных исследований по изучению распространенности и особенностей дислипидемии с учетом расово-этнической, половой и возрастной принадлежности.

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

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

# Обзор зарубежных медицинских новостей

**Ученые Пермского университета** разработали математическую модель, которая позволяет определить наименее прочные места в конструкции коронарного стента. Это позволяет рассчитать риск деформации стента и предотвратить разрыв аорты.

На макроуровне рассматривается деформация проволоки, из которой они изготовлены, а на мезоуровне – ее составляющие, то есть зерна металла. Таким образом, модель учитывает особенности межзеренных границ, которые, создавая искажения кристаллической решетки, во многом определяют деформацию стента. На нее влияет размер зерен металла, их взаимное расположение и направление прикладываемых усилий.

Исследователи выявили наиболее опасные режимы деформации, существенно влияющие на размещение биомедицинских стентов. В перспективе они позволят проводить операции по расширению закупоренных сосудов без риска для пациента.

*По данным журнала Materials*

**По мнению авторов из США**, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в раннем возрасте способствуют ухудшению памяти и мышления в среднем возрасте.

Исследователи отметили, что раннее возникновение ССЗ связано с большей гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга, а также височной и теменной долей и повышением средней диффузии белого вещества, что свидетельствует о снижении целостности мозговой ткани.

В исследование включили 3146 пациентов в возрасте 18–30 лет. Среднее время наблюдения составило 30 лет. МРТ головного мозга прошли 656 участников.

Ученые подчеркнули, что людям в возрасте 20–30 лет необходимо начинать профилактику ССЗ, чтобы сохранить здоровье головного мозга и отсрочить начало снижения когнитивных функций.

*По данным журнала Neurology*

**При длительной терапии** на фоне приема пиогли tazона по поводу сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) снижался риск деменции у пожилых пациентов.

Ученые проанализировали базу данных Корейской национальной системы медицинского страхования с 2002 по 2017 год, чтобы выявить характеристики пациентов, у которых пиогли тазон оказывал наибольшее защитное влияние.

Исследователям удалось выявить 91 тыс. пациентов от 50 лет и старше с СД 2-го типа и без деменции на момент начала исследования. Пиогли тазон получали 3467 человек.

*По данным журнала Neurology*

**Исследование ученых** из Хельсинского университета и Университетского колледжа в Лондоне позволило сделать вывод о том, что пациенты, госпитализированные с бактериальными или вирусными инфекциями, имеют повышенный риск последующего развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Риск, связанный с инфекцией, возрастал в 7,87 раз в первый месяц после госпитализации и оставался повышенным в 1,47 раза в течение всего периода наблюдения. Среди неблагоприятных сердечно-сосудистых событий более половины составили случаи острого инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца.

Анализ показал, что тяжелые инфекции могут вызывать от 4 до 6% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, которые каждый год приводят к 150 тыс. смертей в странах с высоким уровнем дохода.

*По данным журнала Circulation*

**По мнению ученых** генетические заболевания могут создавать предрасположенность к бесплодию и другим заболеваниям. Они секвенировали экзомы у 197 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с бесплодием.

У 6,6% участниц выявили клинически значимые варианты генов, которые с большой вероятностью могли вызывать развитие таких патологий, как заболевания сердца и рак молочной железы. При этом изменение образа жизни или медицинские вмешательства могли по меньшей мере снизить риск их появления.

Исследователи сделали вывод о том, что бесплодие может стать «биомаркером» развития других патологий в будущем.

*По данным журнала England Journal of Medicine*

**Ученые из больницы в Финляндии** выяснили, что начало приема статинов в течение 90 дней после ишемического инсульта (ИИ) улучшало результаты лечения.

Исследователи проанализировали данные 59 588 пациентов.

Смертность от всех причин среди участников, которые не принимали статины, оказалась выше на 74% в период до 1 года и на 37% в течение 12 лет в сравнении с пациентами, которые начали прием статинов в промежутке до 90 дней после ИИ.

Авторы исследования считают, что следует разработать меры, направленные на своевременное назначение статинов пациентам после ИИ для улучшения результатов лечения.

*По данным журнала Stroke*

# Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии

**Искендеров Б. Г.**

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

В обзорной статье представлены новые данные о полигенном происхождении семейной (врожденной) формы синдрома слабости синусового узла (СССУ) и подходы к генной терапии этой патологии. Также приводится информация об эпидемиологии СССУ и приобретенных (вторичных) причинах манифестации клинических проявлений СССУ. Дана подробная характеристика основных генов, ассоциированных с развитием СССУ, и механизмов нарушений ионных каналов, ответственных за аритмогенез. Также описаны характерные генно-фенотипические варианты развития и клинического течения семейного СССУ. Представлены достижения последних лет в области генной терапии СССУ и перспективы ее развития.

**Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла, внезапная сердечная смерть, аритмии сердца, электрокардиостимулятор, генная терапия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 24.11.2022

Принята: 20.01.2023



**Для цитирования:** Искендеров Б.Г. Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(37): 5–16. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16

## Familial form of sick sinus syndrome. New views on polygenic origin and prospects for gene therapy

Iskenderov B.G.

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

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (906) 399-5672. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Bakhran H. Iskenderov**, MD, PhD, professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education—a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

This review article presents the new data on the polygenic origin of the familial (congenital) form of sick sinus syndrome (SSS) and the approaches to gene therapy of this pathology. We also provide information concerning the epidemiology of SSS and the acquired (secondary) causes of SSS. The article presents detailed characteristics of the main genes associated with the development of SSS and the mechanisms of ion channel disorders responsible for arrhythmogenesis. Genetic and phenotypic variants associated with the development and clinical course of familial SSS are also described. We also present the latest achievements in the field of SSS gene therapy and prospects for its development.

**Key words:** sick sinus syndrome, sudden cardiac death, cardiac arrhythmias, pacemaker, gene therapy.

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 24.11.2022

Accepted: 20.01.2023

**For citation:** Iskenderov B.G. Familial form of sick sinus syndrome. New views on polygenic origin and prospects for gene therapy. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2023. 11(37). 5–16. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16

## Список сокращений

АВБ — атриовентрикулярная блокада  
АД — артериальное давление  
ВСС — внезапная сердечная смерть  
ЖТ — желудочковая тахикардия  
КМП — кардиомиопатия  
КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная  
желудочковая тахикардия  
ЛЖ — левый желудочек  
НРС — нарушения ритма сердца

ПД — потенциал действия  
СССУ — синдром слабости синусового узла  
СУ — синусовый узел  
СР — саркоплазматический ретикулум  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКС — электрокардиостимулятор  
ФП — фибрилляция предсердия  
ФЖ — фибрилляция желудочков

## Введение

Идиопатический или врожденный (семейный) синдром слабости синусового узла (СССУ) относится к первичным аритмогенным (электрическим) заболеваниям, является генетически гетерогенным и связан с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1–3]. В 2003 году описана семейная форма СССУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене SCN5A, приводящая к снижению функции натриевого канала — Nav1.5 [4, 5]. Этиология СССУ остается пока неуточненной, а клинические проявления неспецифичны, что затрудняет его выявление и адекватное лечение [6, 7]. Учитывая низкую выживаемость (менее 10%), выявление пациентов с СССУ высокого риска имеет важное значение для профилактики ВСС [8].

Необходимо отметить, что в современной научно-медицинской литературе нередко используют различные определения для описания этого состояния. Согласно актуальной версии МКБ-11 тер-

мин «дисфункция синусового узла» является более широким определением, чем СССУ. Как правило, дисфункцией синусового узла называют только ЭКГ-признаки поражения синусового узла (СУ) без клинической симптоматики и/или отсутствия структурных поражений сердца [6, 9].

## Эпидемиология СССУ

Хотя СССУ чаще встречается у пожилых людей и у людей со структурным заболеванием сердца, его истинная распространенность в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся неполной информации, у кардиологических пациентов она составляет приблизительно 3:5000 [2], а по другим данным, СССУ встречается у 1 из 600 пациентов с сердечными заболеваниями старше 65 лет [10, 11]. Среди пациентов, которым имплантировались электрокардиостимуляторы (ЭКС), признаки СССУ отмечались у 6,3–24% [12]. Согласно некоторым данным, этот синдром является показанием для имплантации ЭКС



в 30–50 % случаев в Европе и США [13]. Считается, что СССУ одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Также показано, что у пациентов, которые впервые обращаются в клинику по поводу нарушений ритма сердца (НРС), СССУ выявляется в 3 % случаев, а среди лиц, страдающих синкопе неясной этиологии, этот синдром встречается у каждого третьего [2].

Jensen P.N. и соавт. [2014] в проспективном исследовании в среднем за 17 лет наблюдения из 20 572 участников выявили СССУ у 291 пациента. Заболеваемость увеличивалась с возрастом: за 5 лет относительный риск (ОР) составил 1,73 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–2,05]; у чернокожих пациентов риск СССУ был на 41 % ниже, чем у представителей белой расы (ОР — 0,59; 95% ДИ: от 0,37 до 0,98). Авторы прогнозируют увеличение ежегодного числа новых случаев СССУ в США с 78 000 в 2012 году до 172 000 в 2060 году. Показано, что общая годовая заболеваемость СССУ у лиц в возрасте 45 лет и старше близка к 1 на 1000 человек. Стандартизированный по возрасту и расе уровень СССУ составил 0,8 на 1000 человеко-лет у женщин и 0,9 на 1000 человеко-лет у мужчин [14].

### Клинические проявления СССУ

Несмотря на генетическую детерминированность семейного СССУ, начало манифестации симптомов, их тяжесть и прогноз, а также выбор терапевтических стратегий определяются приобретенными заболеваниями [4, 6, 9]. Вторичный СССУ обусловлен внешними (экзогенными) факторами (фармакологическими, метаболическими или вегетативными), оказывающими угнетающее действие на функцию СУ: гиперкалиемией, гиперкальциемией, лечение лекарственными препаратами, снижающими автоматизм СУ и др. [6, 10]. Кроме того, СССУ нередко является отдаленным осложнением хирургических вмешательств на сердце [2].

В большинстве случаев СССУ протекает бессимптомно [15]. СССУ характеризуется стойкой и неадекватной синусовой брадикардией, эпизодами синоатриальной блокады и/или хронотропной недостаточностью [1]. По крайней мере, у 50 % пациентов с СССУ отмечается чередование брадикардии и тахикардии, то есть синдром тахикардии-брадикардии [16, 17]. Несмотря на большие усилия по изучению механизмов СССУ с точки зрения аномального автоматизма, блокады «выхода» СУ или нарушения внутрипредсердной проводимости и возбудимости, этот диагноз так и остался в основном электрокардиографическим [1, 2, 15].

СССУ вызывает брадиаритмию с широким клиническим спектром от отсутствия симптомов до

ВСС [7]. Клинические симптомы возникают в результате гипоперфузии органов-мишеней [1]. Клиническую картину СССУ формируют две основные группы симптомов: кардиальные и церебральные. Около 50 % пациентов имеют признаки церебральной гипоперфузии: головокружение, обморок, нарушение мозгового кровообращения. Во время физических упражнений многие пострадавшие испытывают боль в груди, одышку, затрудненное дыхание или чрезмерную усталость. Это состояние увеличивает риск возникновения опасных для жизни кардиальных событий: НРС, фибрилляция предсердий (ФП), сердечная недостаточность, остановка сердца и инсульт [10].

Обмороки могут провоцироваться кашлем и резким поворотом головы, а также возникать при резком вставании из горизонтального положения и в душном помещении, которые обусловлены спровоцированной ваготонией. Обмороки кардиальной природы характеризуются отсутствием ауры, судорог (за исключением случаев затяжной асистолии) и, как правило, бывают кратковременными и прекращаются самостоятельно, но при затяжном характере могут потребовать проведения реанимационных мероприятий [4].

У пациентов пожилого возраста может отмечаться снижение памяти и интеллекта. Прогрессирование брадикардии может сопровождаться явлениями дисциркуляторной энцефалопатии (появление или усиление головокружений, мгновенные провалы в памяти, парезы, раздражительность, бессонница). Ввиду гипоперфузии внутренних органов могут развиться олигурия, острые язвы желудочно-кишечного тракта, усилятся симптомы перемежающейся хромоты, мышечной слабости. Возможны похолодание и побледнение кожных покровов с резким падением АД и холодный пот.

Для СССУ также характерна стадийность его течения. Обычно, начавшись с одной из начальных форм, оно постепенно прогрессирует до развернутой формы СССУ [6, 15]. Однако нередко наблюдается волнообразное течение СССУ, когда у пациентов с начальными проявлениями синдрома они то выявляются, то исчезают. Такие колебания обусловлены разными причинами — течением основного заболевания, динамикой вегетативных влияний, лекарственным воздействием и т. д. В зависимости от характера развития также различают латентное, интермиттирующее и манифестирующее течение СССУ [1]. Как вариант тяжелого СССУ выделяют бинодальную болезнь, которая проявляется сочетанием СССУ и атриовентрикулярной блокады (АВБ).

По особенностям клинических проявлений выделяют следующие формы СССУ и варианты их течения [1, 4, 6]:

1) латентная форма — отсутствие клинических и электрокардиографических проявлений. СССУ определяется при электрофизиологическом исследовании.

2) компенсированная форма: выявляются ЭКГ проявления СССУ, но отсутствуют клинические симптомы заболевания.

3) декомпенсированная форма: СССУ проявляется клиническими и ЭКГ-признаками, то есть отмечается четкая корреляция тяжести клинических симптомов с выраженностью брадикардии. Возможны синкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, развитие сердечной недостаточности и т.п., которые нередко являются показаниями для имплантации ЭКС.

4) постоянная форма ФП на фоне ранее диагностированного СССУ. Она нередко проявляется тахисистолической формой ФП, требующей медикаментозного контроля ЧСС, а в дальнейшем по мере развития тахисистолической КМП с признаками сердечной недостаточности переходит в стойкую брадисистолическую ФП с сердечными паузами и (или) приступами Морганьи-Эдемса-Стокса, требующими имплантацию ЭКС.

### Генетическое происхождение СССУ

В литературе упоминается семейная кластеризация СССУ, и описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные формы [5, 18, 19]. В настоящее время идентифицированы 22 гена, ассоциированные с развитием наследственного СССУ [3]. Получены данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов (табл. 1) [5].

### Кальсеквестрин-2 (CASQ2) и рианодин-2 рецептор (RYR2)

Сердечный кальсеквестрин — кальсеквестрин-2 (Casq2), локализованный в саркоплазматическом ретикулуме (СР), представляет собой низкоаффинный и высокоемкий  $Ca^{2+}$ -связывающий белок, который регулирует способность СР депонировать и высвобождать  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах [20]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа создают начальный приток  $Ca^{2+}$  в клетку, который заставляет рецепторы RyR2 высвобождать больше кальция из СР в процессе, называемом индуцированным кальцием высвобождение кальция. Кальсеквестрин, основной  $Ca^{2+}$ -связывающий белок в СР, прикреп-

ляется к мембране СР с помощью RyR2 (прямо или косвенно через триадин и юнктин) и регулирует высвобождение  $Ca^{2+}$  через канал RyR2. Важно отметить, что кальсеквестрин, рианодиновый рецептор, юнктин и триадин необходимы для нормального цикла кальция в миоцитах.

Варианты с потерей функции CASQ2 могут привести к катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ), брадикардии и предсердным аритмиям [21]. Показано, что КПЖТ также индуцируется вариантами RYR2 и тесно связана с брадикардией [22]. Таким образом, выявление СССУ и предсердных аритмий у пациентов с КПЖТ указывает на важность рецепторов CASQ2 и RYR2 для нормального функционирования СУ.

### Активированный белком G калиевый канал-4 внутреннего выпрямления (KCNJ5)

Активация G-белка через передатчик (трансмиссер) является распространенным типом межклеточной коммуникации. Как правило, нейротрансмиссер связывается с семи-мембранным рецептором снаружи клетки, что приводит к обмену GDP на GTP на внутренней стороне рецептора, что позволяет диссоциировать гетеротримерные субъединицы G-белка, которые затем действуют как эффекторы [23].

Для модуляции ЧСС субъединица Gbg специфически активирует мускариновый ацетилхолиновый калиевый канал (KACh), напрямую связываясь с N- и C-концами GIRK1 (внутренне выпрямляющий калиевый канал, регулируемый G-белком) и GIRK4 [5]. KACH-канал состоит из субъединиц GIRK1 и GIRK4 (Kir3.4, ген KCNJ5) в предсердиях и способствует регуляции сердечного ритма. При парасимпатической стимуляции активируются KACH-каналы, что приводит к замедлению ЧСС и уменьшению сократительной силы сердца [24]. У мышей с нокаутом GirK4 отсутствовали не только ток калия через KACH-канал, но и экспрессия GirK1, что подтверждает тот факт, что GirK4 играет ведущую роль в экспрессии и локализации GirK1 на клеточной мембране. Канал KACH быстро и обратимо ингибируется при растяжении мембраны, что делает возможной механоэлектрическую регуляцию предсердий.

### Субъединица бета-2/5 белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды (GNB2 и GNB5)

Примечательно, что субъединицы 2 и 5 белков, связывающих гуаниновые нуклеотиды (GNB2 и GNB5), которые создают бета-субъединицы белка G, взаимодействующего с GIRK1 и GIRK4, также играют роль в развитии СССУ. Варианты GNB5 были зарегистри-

Таблица 1

**Гены и белки, участвующие в развитии CCCU у человека**

Белок (протеин)	Гены	Связанные заболевания сердца
Кальсеквестрин-2	CASQ2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии
Рецептор рианодина-2	RYR2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии
Активируемый белком G внутренний выпрямитель калиевого канала 4	KCNJ5	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии, синдром удлиненного интервала QT тип 13, синдром Андерсена-Тавила
Субъединица бета-2/5 белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды	GNB2/GNB5	СССУ/брадикардия, когнитивная недостаточность, нарушения сердечной проводимости
Альфа-субъединица-5 потенциал-зависимого натриевого канала	SCN5A	СССУ/брадикардия, синдром удлиненного интервала QT 3 типа, синдром Бругада, дилатационная КМП, нарушения проводимости, синдром внезапной младенческой смерти
Натрий/кальциевый обменник-1	SLC8A1	Нарушения проводимости, желудочковые аритмии, болезнь Кавасаки
Активированный гиперполяризацией калиевый канал 4, управляемый циклическим нуклеотидом	HCN4	СССУ/брадикардия, желудочковые аритмии, некомпактность левого желудочка
Анкирин-B	ANK2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии, аритмогенная КМП
Тяжелая цепь миозина-6	MYH6	СССУ/брадикардия, коарктация аорты, желудочковые аритмии
Lamin A	LMNA	СССУ/брадикардия, дилатационная КМП, нарушения проводимости
Субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.3	CACNA1D	Дисфункция синоатриального узла и глухота
Низкорослый гомеобокс-2	SHOX2	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии

стрированы у пациента с синусовой брадикардией и когнитивными нарушениями. Вариант GNB2 был более тесно связан с нарушениями проводимости сердца — CCCU и АВБ [25].

В 2019 году вариант GIRK4 (W1010C) был впервые идентифицирован в семье из трех поколений с CCCU. Интересно, что вариант W1010C в GIRK4 привел к увеличению IKAch. Этот вариант усиления функции канала вызывал повышенный парасимпатический тонус, вызывая семейный вариант CCCU и гиперполяризацию клеток СУ [23].

**Альфа-субъединица 5 потенциал-зависимых натриевых каналов (SCN5A)**

Недавние отчеты о мутационном анализе выявили более 200 различных мутаций в SCN5A, из которых не менее 20 мутаций связаны с CCCU [3]. Помимо переменной экспрессии, гетерозиготные мутации SCN5A показали неполную пенетрантность. Показано, что сложные гетерозиготные мутации SCN5A связаны с рецессивной формой врожденного CCCU [26].

Деполаризация предсердий, желудочков и миоцитов Пуркинье, вызывающая сокращение сердца, изначально регулируется натриевым каналом Nav1.5 (порообразующая, ион-проводящая  $\alpha$ -субъединица натриевого канала сердца), кодируемым

SCN5A. Варианты этого гена вовлечены в широкий спектр сердечных заболеваний, таких как синдром Бругада, врожденный синдром удлиненного интервала QT (LQTS), ФП, CCCU, дилатационная кардиомиопатия (КМП) и др. [27, 28]. Варианты SCN5A (обычно с аутосомно-рецессивным типом) были связаны с CCCU и нарушениями проводимости у людей [15].

Поскольку SCN5A не экспрессируется в СУ, а потенциалы действия СУ не зависят от SCN5A, первичная CCCU кажется маловероятной. Однако, учитывая, что неспособность импульсов проводиться в предсердие из-за блокады «выхода» была предложена как причина CCCU [2], это является вероятным объяснением генеза SCN5A, связанного CCCU. Кроме того, было показано, что определенные генетические варианты коннексина-40 (Cx40) с сопутствующими мутациями SCN5A приводят к фенотипу остановки предсердий [26].

Фенотип CCCU, идентифицированный в вариантах SCN5A, обычно является вторичным по отношению к синдрому Бругада и LQTS3. Так, показано, что из 41 человека с идентифицированным вариантом E1784K с потерей функции, если CCCU был у 39 % людей, то LQTS3 был почти у всех (93 %) [28].

### **Гиперполяризационно-активируемый циклический нуклеотид-зависимый калиевый канал 4 (HCN4)**

Также найдены мутации в гене HCN4, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу активируемого гиперполяризацией, АТФ-зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в СУ, ответственного за пейсмекерный ток — If-ток [28]. Это приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся с удлинением интервала QT и желудочковой тахикардией (ЖТ) типа пируэт.

Способность пейсмекерных клеток СУ спонтанно инициировать электрический импульс обусловлена активацией If-тока, тока деполяризации  $Na^+ / K^+$  [29]. If является входящим током при диастолической деполяризации (фаза 4 ПД), который затем активируется гиперполяризацией мембраны (гипотеза «мембранных часов» для автоматизма СУ) посредством связывания с внутриклеточным цАМФ, который может модифицироваться симпатическими и парасимпатическими импульсами, и тем самым, модулируя ЧСС [30]. If-ток также может регулироваться цАМФ-активируемой протеинкиназой A в СУ [29].

Во многих исследованиях было показано, что из четырех членов семейства каналов HCN, каналы, основанные на HCN2 и HCN4, экспрессируются в СУ [31]. При этом канал HCN4 имеет более высокий уровень экспрессии, что подтверждает ведущую роль HCN4 в управлении пейсмекерной активности СУ. Каналы HCN4 и  $\beta_2$ -адренергические рецепторы образуют комплекс, необходимый для регуляции каналов HCN4 [30]. Интересно, что экспрессия каналов HCN2 и HCN4, как было показано, снижается в СУ и увеличивается в предсердиях и легочных венах с возрастом, что может объяснить непропорционально более частую распространенность СССУ в пожилом возрасте [11].

HCN4 кодирует активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид-управляемый калиевый канал 4, который вносит вклад в нативные токи пейсмекерных клеток СУ — If-ток [31]. В настоящее время зарегистрировано более 150 вариантов HCN4 [30]. Показано, что мутации в HCN4 вызывают спорадические и семейные формы СССУ [18]. Помимо брадикардии, фармакологическая блокада If и генетический нокадаун HCN4 приводил к длительным сердечным паузам [32].

Вариант HCN4 [573X], вызывающий укорочение С-конца HCN4, впервые был идентифицирован у пациента с СССУ, проявляющимся синусовой брадикардией и хронотропной недостаточностью.

Кроме того, семейная синусовая брадикардия связана с укорочением С-конца и потерей цАМФ-зависимой регуляции HCN4 [29]. Вариант G482R HCN4 был зарегистрирован в семье с брадикардией и некомпактным ЛЖ [33]. Также показано, что вариант 573X HCN4 вызывает подавление чувствительности If-канала к цАМФ, снижение максимальной скорости деполяризации пейсмекерных клеток СУ и заметное снижение ЧСС как в покое, так и при физической нагрузке. Это демонстрирует, что цАМФ-опосредованная регуляция If-тока определяет базовую и максимальную ЧСС, но не участвует в адаптации ЧСС во время физической активности [32].

### **Предшественник обменника натрия/кальция 1 (SLC8A1)**

Натрий-кальциевый обменник (NCX) является трансмембранным белком цитоплазматической мембраны, транспортирующим  $Ca^{2+}$  из клетки в обмен на  $Na^+$ , который поступает в клетку (механизм антипорта). Для этого обменник использует энергию, накопленную в электрохимическом градиенте натрия, пропуская три иона натрия в клетку по градиенту концентрации и выводя один ион кальция из клетки против градиента концентрации.

Сердечный  $Na^+ / Ca^{2+}$ -обменник (NCX1) играет неотъемлемую роль в диастолической деполяризации, которая запускает эти рекуррентные ПД [34]. После диастолического высвобождения  $Ca^{2+}$  из СР через рианодиновые рецепторы повышенный цитозольный  $Ca^{2+}$  вызывает входящий ток через NCX, который ускоряет позднюю диастолическую деполяризацию до порога ПД (модель «кальциевых часов» для автоматизма пейсмекерных клеток). Кроме того, инактивация NCX1 вызывает полное прекращение активации СУ за счет генерирования прерывистой импульсной активации, обусловленной внутриклеточной перегрузкой  $Ca^{2+}$  [35]. NCX1 имеет 10 трансмембранных спиралей и четыре сайта связывания ионов, один — для ионов кальция и три — для ионов натрия [36].

NCX1 функционирует, обеспечивая как входящий, так и выходящий ток в зависимости от мембранного потенциала. NCX1 является основным способом экструзии («выдавливания») кальция из кардиомиоцитов во время мембранного потенциала покоя; высокая внеклеточная концентрация натрия позволяет NCX1 выводить кальций из клетки [35]. В целом, NCX способствует релаксации миоцитов, что указывает на роль NCX1 в сократительном процессе. Кроме того, спонтанное высвобождение  $Ca^{2+}$  из пейсмекерных клеток с помощью

RyR2 активирует NCX1 на мембране CP, что затем подталкивает клетку к минимальному порогу для запуска ПД [36].

Генетические варианты в SLC8A1, кодирующем NCX1, вызывают изменения в цикле кальция, что приводит к ЭКГ-признакам CCCU. Однако, случаи корреляции мутации SLC8A1 и развития CCCU среди людей до сих пор не были зарегистрированы. В то же время модели животных показали основные фенотипы CCCU при потере функции NCX1 [35].

### **Анкирин-2 (ANK2)**

Анкирин-B (AnkB, кодируемый ANK2) представляет собой белок мембранного адаптера, критически важный для рекрутирования, организации и стабилизации ионных каналов и транспортеров, лежащих в основе сопряжения возбуждения и сокращения, особенно в СУ. Варианты потери функции в ANK2 связаны со сложным сердечным фенотипом, включая вариабельность сердечного ритма, КПЖТ, дефекты проводимости, ФП, синусовую брадикардию, ВСС и аритмогенную КМП [5].

Было обнаружено, что две семьи, страдающие тяжелым CCCU, имели варианты аллеля ANK2, что делает AnkB первым неионным белком, связанным с CCCU человека [37]. Интересно, что у людей с ФП снижен уровень экспрессии AnkB и повышен уровень miR-34a (амикроРНК, связанная с сердечным фиброзом). Нетранслируемая область 3' ANK2 также содержит сайт связывания с miR-34a, что указывает на потенциальную роль miR-34a в электрическом ремоделировании предсердий и в регуляции экспрессии AnkB [38].

Хотя результаты клинических исследований AnkB указывают на то, что варианты ANK2 с потерей функции связаны с многочисленными сердечными заболеваниями, отсутствие семейного анамнеза во многих из этих случаев и общая неполная пенетрантность AnkB-ассоциированного заболевания убедительно свидетельствует о том, что дополнительные генетические факторы и/или факторы окружающей среды должны быть вовлечены в развитие тяжелого фенотипа AnkB-синдрома [18]. Примечательно, что интенсивные упражнения на выносливость или другие генетические варианты, вероятно, играют роль в развитии сердечных заболеваний, связанных с вариантами потери функции ANK2 [37].

### **Тяжелая цепь миозина 6 (MYH6)**

MYH6 кодирует  $\alpha$ -субъединицу тяжелой цепи миозина (ТЦМ- $\alpha$ ), основного компонента саркомера — необходимого компонента мышечного волокна для

правильного сокращения сердца [39]. Ген MYH6 тяжелых цепей миозина локализован в длинном плече 14 хромосомы, локус 11.2. Миссенс-вариант ТЦМ- $\alpha$  R721W был идентифицирован в исландских популяциях (0,38 % аллельной частоты) и связан с CCCU, при этом у 50 % носителей этого варианта был диагностирован CCCU. Носители варианта, у которых не был диагностирован CCCU, по-прежнему имели снижение ЧСС и удлинение интервала PR [38]. Интересно, что еще один гетерозиготный вариант R654W ТЦМ- $\alpha$  был идентифицирован в австралийской семье с тяжелыми, но разнообразными сердечными аритмиями, включая CCCU и фибрилляцию желудочков (ФЖ), приводящих к ВСС [39].

### **Ламин А (LMNA)**

Ламины А, В1 и В2 являются основными компонентами ядерной ламины, играющей жизненно важную структурную роль в ядерной оболочке [5]. Варианты LMNA связаны с многочисленными заболеваниями сердца, в частности с дилатационной КМП. Гетерозиготный вариант сайта сплайсинга c.357-2A > G в LMNA был идентифицирован у пробаанда с диагнозом CCCU, у которого в семейном анамнезе были сердечная аритмия и CCCU [20]. Предполагалось, что этот новый вариант вызывает гаплонедостаточность, поскольку aberrантная мРНК из мутантного аллеля, вероятно, будет распадаться из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК. Хотя не было идентифицировано ни одного популяционного варианта LMNA в отношении CCCU, многочисленные выявленные семейные варианты, связанные с нарушениями проводимости, дают основание для дальнейшего изучения роли ламина А в развитии CCCU.

### **Субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.3 (CACNA1D)**

Субъединицы Cav1.2 ( $\alpha$ -1C) и Cav1.3 ( $\alpha$ -1D) составляют активируемые потенциалом действия сердечные кальциевые каналы L-типа [3]. Cav1.3 экспрессируется в основном в СУ, АВ-узле и предсердных миоцитах [35]. В СУ канал Cav1.3 играет важную роль в активности пейсмекерных клеток, управляя входящим током во время диастолической деполяризации, регулирует диастолическое высвобождение  $Ca^{2+}$  из CP [35].

Кальциевые каналы T-типа состоят из трех субъединиц — Cav3.1, Cav3.2 и Cav3.3, которые кодируются тремя генами: CACNA1G, CACNA1H и CACNA1I. Три субъединицы Cav ответственны за генерацию T-типа /низковольтных активированных кальциевых токов (T-ток) [1]. Интересно, что

в более ранних исследованиях сообщалось об экспрессии кальциевого тока Т-типа ( $I_{CaT}$ ) в клетках СУ, и предполагался его вклад в функцию пейсмекерных клеток [7].

Был продемонстрирован прямой вклад каналов Cav3.1 в функции автоматизма СУ и проводимости сердца посредством генетической аблации каналов Cav3.1 у мышей. Генетическая инактивация каналов Cav3.1 вызывает замедление автоматизма СУ за счет уменьшения наклона диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках СУ [35].

Также продолжают исследования роли других генов, участвующих в регуляции функции пейсмекерных клеток СУ, и фенотипировании различных проявлений СССУ: например, низкорослый гомеобокс 2 (SHOX2), транзитный канал рецепторного потенциала 3 (TRPC3), молекула стромального взаимодействия 1 (STIM1) и др. [3–5].

### Генотип-фенотипические варианты СССУ

С учетом генетических дефектов и фенотипических проявлений выделяют 4 типа СССУ [3]. В большинстве случаев СССУ не передается по наследству [10] и описывается как спорадический [2]. Когда СССУ возникает в результате мутаций в гене HCN4, он имеет аутосомно-доминантный тип наследования, и это означает, что одной копии измененного гена в каждой клетке достаточно, чтобы вызвать заболевание [20]. В большинстве случаев один из родителей пострадавшего имеет это заболевание. Когда синдром СССУ вызван мутациями в гене SCN5A, он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и это означает, что обе копии гена в каждой клетке имеют мутации [26]. Каждый из родителей человека с аутосомно-рецессивным заболеванием несет по одной копии мутировавшего гена, но обычно у них нет признаков и симптомов заболевания.

Тип 1 (аутосомно-рецессивный тип СССУ). Врожденный СССУ типа 1 вызывается сложной гетерозиготной мутацией в гене SCN5A в хромосоме 3p22. Мутация в гене SCN5A, связанная с СССУ типа 1, обуславливает ассоциирование со следующими заболеваниями: тиреоидный дисгормонизм, семейная ФП, желудочковые аритмии, обусловленные синдромом недостаточности высвобождения кальция из риадиноновых рецепторов сердца, синдром Бругада, нарушение проводимости сердца с дилатационной КМП или без нее [1].

СССУ типа 1 чаще всего возникает у пожилых людей и связан с основным заболеванием сердца или предшествующей операцией на сердце, но также может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других спо-

собствующих факторов. На ЭКГ обычно выявляются синусовая брадикардия, остановка СУ и/или синоатриальная блокада, удлинённый интервал QT и АВБ. Кроме того, встречается сочетание эпизодов предсердной тахикардии и синусовой брадикардии («синдром тахикардии-брадикардии»). Манифестация СССУ типа 1 наблюдается внутриутробно, в младенчестве или в раннем детстве.

Интернет-ресурс «Менделевское наследование у человека» (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM) — это медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие. Для СССУ типа 1 характерны следующие сердечно-сосудистые симптомы из клинического анамнеза, согласно OMIM: синусовая брадикардия, невозбудимость (остановка) предсердий, остановка СУ, синусовая аритмия, отсутствие зубцов P, увеличенная продолжительность QRS, желудочковые выскальзывающие ритмы, увеличение времени гисжелудочковой проводимости, отсутствие структурных дефектов сердца, у гетерозиготных носителей мутации может наблюдаться блокада сердца первой степени или задержка проводимости.

Тип 2 (аутосомно-доминантный тип СССУ или СССУ типа 2 с «некомпактным» ЛЖ и/или дилатацией восходящей аорты или семейная ФП с брадиаритмией) [33]. Ответственным геном, связанным с СССУ типа 2, является HCN4, находящимся в хромосоме 15q24 [31]. Электрокардиографическими фенотипами являются: синусовая брадикардия, остановка СУ и/или синоатриальная блокада и АВБ. Также встречается синдром тахикардии-брадикардии. СССУ чаще всего возникает у пожилых людей, связанных с основным заболеванием сердца или предшествующей операцией на сердце, но также может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других способствующих факторов. СССУ типа 2 начинается внутриутробно или при рождении. Афилированные ткани включают сердце, а родственными фенотипами являются пролапс митрального клапана и гипертрофия ЛЖ.

Сердечно-сосудистые симптомы СССУ типа 2, которые встречаются в клиническом анамнезе (OMIM): синусовая брадикардия, у некоторых пациентов гипертрофия ЛЖ, ФП, ФЖ, остановка сердца (редко), дополнительно — расширение (дилатация) восходящей аорты (у некоторых пациентов). Примерно в 7,5% случаев выявляются сопутствующие кардиальные фенотипы: пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация митраль-

ного клапана, гипертрофия ЛЖ, бивентрикулярная гипертрабекулярность, аортальная регургитация, остановка сердца и ФЖ.

СССУ типа 3 имеет предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС). Ответственным геном, связанным с СССУ типа 3, является MYH6 (тяжелая цепь миозина 6), находящийся в хромосоме 14q11.2. Показано, что миссенс-вариант в этом гене, с.2161C > T имеет аллельную частоту 0,38% у исландцев и ассоциируется с СССУ с отношением шансов, равным 12,53 [38]. Пожизненный риск диагностирования СССУ составляет около 6% для носителей варианта с.2161C > T и приблизительно 50% — для носителей этого варианта.

СССУ типа 3 чаще всего возникает у пожилых людей на фоне основного заболевания сердца или предшествующей операции на сердце. В то же время, СССУ типа 3 может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других способствующих факторов. Симптомы часто носят периодический и/или неспецифический характер и включают головокружение, обмороки и сердечную недостаточность. Заболевания, связанные с СССУ типа 3: ИБС, венозная недостаточность, гипокалиемия, дефект межпредсердной перегородки, лопаточно-перонеальная миопатия, дистальная миопатия, «некомпактный» ЛЖ. Единственным эффективным методом лечения симптоматической и необратимой СССУ является имплантация ЭКС [12].

Тип 4 (аутосомно-доминантный СССУ типа 4). СССУ типа 4 вызывается гетерозиготной мутацией в гене GNB2 (субъединица G-белка бета-2) в хромосоме 7q22.1. Связь между фенотипом и геном является условной. Характер наследования СССУ типа 4 в семье аутосомно-доминантный [25]. СССУ типа 4 характеризуется ранней и прогрессирующей манифестацией СССУ и нарушением АВ-проводимости. Следующие фенотипы, связанные с СССУ типа 4, встречаются очень редко (в 1% случаев): синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, хронотропная недостаточность, АВБ, пароксизмальная ФП, обмороки. АВБ варьирует от легкой до тяжелой степени, у некоторых пациентов также наблюдается пароксизмальная ФП. Многим требуется имплантация ЭКС, но о случаях ВСС не сообщалось [25].

### Перспективы генной терапии СССУ

Имплантация ЭКС является наиболее эффективным методом лечения симптоматических форм СССУ [13]. В настоящее время именно пациенты с СССУ составляют подавляющее большинство случаев импланта-

ции ЭКС [13]. Этот метод улучшает качество жизни, позволяет увеличить ее продолжительность, которая определяется характером и выраженностью сопутствующего органического заболевания сердца, главным образом дисфункции миокарда [12]. В настоящее время не существует терапии для устранения первичной генетической причины у пациентов с диагнозом первичной или хронической СССУ [2, 5]. Несмотря на достигнутые успехи в разработке имплантируемых ЭКС, полностью решить задачу создания прототипа биопейсмекера не удастся, и выпускающиеся на сегодняшний день имплантируемые ЭКС являются условно физиологическими [12].

В постгеномную эпоху появился интерес к альтернативным молекулярным методам лечения пациентов с СССУ. В последние годы несколько групп исследователей изучали возможность создания биологического пейсмекера, который, в конечном итоге, позволил бы заменить имплантируемые ЭКС [40]. Предлагаемые стратегии включают генную терапию, трансплантацию донорского возбудимого миокарда и доставку модифицированных эмбриональных стволовых клеток в сердце.

Было показано, что сердечные клетки плода и новорожденного функционально интегрируются и действуют как эктопический пейсмекер при трансплантации в миокард собак и свиней [41]. Подходы к генной терапии включают сверхэкспрессию бета-адренергических рецепторов, подавление калиевого тока внутреннего выпрямления ( $I_{K1}$ ), вставку гена пейсмекера HCN2 в предсердие с использованием аденовирусных или голых плазматических векторов [5]. Другим подходом к биологическому лечению СССУ является приживление эмбриональных стволовых клеток, которые были дифференцированы, в ткань предсердий [34].

Перспективным направлением в лечении СССУ считается стимуляция функции нативного пейсмекера или создание эктопического пейсмекерного очага посредством переноса генов в существующие кардиомиоциты либо трансплантации пейсмекерных (в том числе генетически модифицированных) клеток в сердце [41]. Однако полное решение задач по созданию биологического пейсмекера должно включать комплекс вмешательств, позволяющих создавать сложную клеточную и молекулярную структуру, аналогичную биологическому СУ.

Как известно, кальций-активируемые калиевые каналы 4 (HCN4) участвуют в автоматизме кардиомиоцитов [28]. Показано, что TRAM-34 (селективный блокатор каналов HCN4) успешно уменьшает поздние постдеполяризации и тормозит оборот кальция в индуцированных кардиомиоцитах чело-

века, полученных из плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM) пациентов с КПЖТ типа 2 [42]. Показано, что введение TRAM-34 мышам с нокаутом в варианте CASQ2-D307H приводит к уменьшению аритмий в покое и во время физической нагрузки. Таким образом, TRAM-34, как селективный блокатор каналов HCN4, имеет большие терапевтические перспективы для людей с вариантами CASQ2 с потерей функции [42].

Нефункциональный If-ток вызывает необычный обмен ионов кальция, и тем самым, нарушает активность пейсмекерных клеток. Показано, что у мышей с дефицитом If-тока возникают дефекты генерации и проведения импульсов, которые можно устранить с помощью генетической делеции кардиальных мускариновых каналов, инактивированных G-белком (GIRK4) [23]. Хотя варианты потери функции HCN4 и GIRK4 были вовлечены в CCCU, комбинация молчания обоих этих генов вызывает фенотип тяжелого CCCU, связанного с АВ-блокадой и желудочковой аритмией [31].

Способность фармакологического ингибирования  $I_{K_{ACH}}$ -канала улучшать функцию СУ была продемонстрирована у пациента с CCCU в анамнезе [31]. Показано, что подавление экспрессии GIRK4 в предсердных миоцитах человека эффективно снижает плотность  $I_{K_{ACH}}$  и, следовательно, является потенциальным инструментом для лечения CCCU. Таким образом, генная терапия или фармакологическая стратегия, нацеленная на каналы GIRK4, может стать важным направлением лечения CCCU в клинике.

Перенос лентивирусного гена HCN4 продемонстрировал биоинженерный потенциал, позволяющий использовать пейсмекерные клетки. Трансдукция HCN4 восстанавливала автономный ритм и повышала чувствительность к вегетативной регуляции в трансдуцированных HCN4 миоцитах [5]. Кроме того, фактор стимуляции миоцитов 2 (Myocyte enhancer factor-2) и активаторный белок-1 со связывающими последовательностями, расположенными на консервативной некодирующей последовательности 13 (CNS13), участвуют в усилении HCN4 через промотор HCN4 [30] и может быть использован для активации HCN4 и, тем

самым, для стимулирования пейсмекерной активности СУ.

Таким образом, проблема создания биопейсмекера для лечения CCCU частично связана со сложностью генетических аномалий и, частично, с плейотропией генов. Многие варианты генов, ассоциированных с CCCU, могут проявлять несколько несвязанных фенотипических признаков. В настоящее время клиническое ведение пациентов с CCCU ограничивается облегчением симптомов аритмии. Понимание сложности генетики, которая способствует прогрессированию CCCU, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий для этого сложного, опасного для жизни расстройства.

## Заключение

Семейная форма CCCU представляет собой достаточно распространенное заболевание, характеризующееся широким спектром кардиальных проявлений от бессимптомных случаев до развития жизнеопасных аритмий. Учитывая полигенное происхождение CCCU необходимо своевременное проведение генетического тестирования, включая членов семьи пробанда. В этом отношении представляет трудности идентификация различных мутаций генов, участвующих в генезе CCCU, особенно с учетом наличия синдрома генетического перекрытия. В последние годы, благодаря достижениям в области генетических исследований наследственных синдромов сердечных аритмий, наблюдается прогресс в определении генотипических мишеней терапии и в разработке стратегий генотип-специфической терапии при CCCU. Это создает предпосылки для внедрения в клиническую практику эффективных, особенно важно, безопасных методов ген-модифицированной терапии и разработки генотип-таргетной фармакотерапии, а также совершенствование функциональных возможностей имплантируемых электрокардиостимуляторов, как прототип биологического пейсмекера.

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

## Литература/References

1. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, Padeletti L. Sick sinus syndrome. *Card Electrophysiol Clin.* 2018;10(2):183-95. doi: 10.1016/j.ccep.2018.02.002
2. Hawks MK, Paul MLB, Malu OO. Sinus node dysfunction. *Am Fam Physician.* 2021;104(2):179-85. doi: 10.1002/9781119066446.ch11
3. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, Benonisdottir S, Stefansdottir L, Ivarsdottir EV, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur Heart J.* 2021; 42(20):1959-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1108
4. Revishvili ASH, Artjuhina EA, Glezer MG, Bazaev VA, Batalov RE, Bokeria LA, et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders.



- Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):203-45. Russian (Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А., Глезер М. Г., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4): 203-45). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448
5. Wallace MJ, El Refaey M, Mesirca P, Hund TJ, Mangoni ME, Mohler PJ. Genetic complexity of sinoatrial node dysfunction. *Front. Genet*. 2021; 12:654925. doi: 10.3389/fgene.2021.65492
6. Vatutin NT, Tarandin GG. Sick sinus syndrome. *University clinic*. 2020; 37(4):122-30. Russian (Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г. Синдром слабости синусового узла. *Университетская клиника*. 2020; 37(4):122-30). doi: 10.26435/UC.V014(37).498
7. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 46(1):3-8. doi: 10.1007/s10840-015-0049-6
8. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015; 116:1887-906.
9. Lop L, Iliceto S, Civieri G, Tona F. Inherited and acquired rhythm disturbances in sick sinus syndrome, Brugada syndrome, and atrial fibrillation: Lessons from Preclinical Modeling. *Cells*. 2021; 10(11):3175. doi: 10.3390/cells10113175
10. Fellner SK. Sinus node dysfunction, atrial arrhythmias, and the sinus node microcirculation. *Clin Med Insights Case Rep*. 2022; 15:11795476221091409. doi: 10.1177/11795476221091409
11. Peters CH, Sharpe EJ, Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82:21-43.
12. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, Wakefield V, Salih F. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015; 19(65):1-210. doi: 10.3310/hta19650
13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019; 140:e333-e381. doi: 10.1161/CIR.0000000000000627
14. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, de Filippi Ch, Heckbert SR, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *JACC*. 2014; 64(6): 531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
15. Rezazadeh S, Duff HJ. Genetic determinants of hereditary bradyarrhythmias: a contemporary review of a diverse group of disorders. *Can J Cardiol*. 2017; 33:758-67
16. Jackson LR, Rathakrishnan B., Campbell K, Thomas K.L, Piccini JP. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40:442-50. doi: 10.1111/pace.13030
17. Tse G, Liu T, Christien Li KH, Laxton V, Wong AO, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches. *Intern J Mol Med*. 2017; 39(3):519-26
18. Poliakova E. B., Sckolnikova M. A., Voinova V. Y. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. *Pediatrics*. 2018; 97(3):75-83. Russian (Полякова Е. Б., Школьникова М. А., Воинова В. Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. *Педиатрия*. 2018; 97(3):75-83). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83
19. Bokeriya LA, Pronicheva IV. The current status of the genetic validity of arrhythmias. *Annaly aritmologii*. 2018;3(2):3-14. Russian (Бокерия Л. А., Проничева И. В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии*. 2018;3(2):3-14). doi: 10.15275/annaritmol.2018.3.2
20. Jou CJ, Arrington CB, Barnett S, Shenc J, Cho S, Shengd X, et al. A Functional assay for sick sinus syndrome genetic variants. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42:2021-9. doi: 10.1159/000479897
21. Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, Hage LT, Hansen BJ, Belevych AE. et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex. *Eur Heart J*. 2015; 36:686-97. doi: 10.1093/eurheartj/eh452
22. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. *Intern Med*. 2018; 57:1813-7. doi: 10.2169/internalmedicine9843-17
23. Kuss J, Stallmeyer B, Goldstein M, Rinné S, Pees C, Zumhagen S. et al. Familial sinus node disease caused by a gain of GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K(+) channel) channel function. *Circ Genom Precis Med*. 2019; 12:e002238. doi: 10.1161/circgen.118.002238
24. Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels (Austin)*. 2018; 12(1):356-66. doi: 10.1080%2F19336950.2018.1532255
25. Stallmeyer B, Kuss J, Kotthoff S, Zumhagen S, Vowinkel K, Rinne S. et al. A mutation in the G-protein gene GNB2 causes familial sinus node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ Res*. 2017; 120(10):e33-e44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310112.
26. Tan RB, Gando I, Bu L, Cecchin F, Coetzee W. A homozygous SCN5A mutation associated with atrial standstill and sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41(8):1036-42. doi: 10.1111/pace.13386
27. Alkorashy M, Al-Ghamdi B, Tulbah S, Al-Numair NS, Alhadeq F, Takroni SA. et al. A novel homozygous SCN5A variant detected in sick sinus syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2020; 44:380-4. doi: 10.1111/pace.14077
28. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Pfeiffer R, et al. Further insights in the most common SCN5A mutation causing overlapping phenotype of long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction

- 16 Искендеров Б. Г.  
Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение...  
doi 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16
- 
- defect. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7):e003379. doi: 10.1161/JAHA.116.003379
29. Fenske S, Hennis K, Rötzer RD, Brox VF, Becirovic E, Scharr A, et al. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. *Nat Commun.* 2020; 11(1):5555.
30. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, et al. HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. *J Physiol.* 2018; 596(5):809-25. doi: 10.1113/JP275303
31. Hennis K, Biel M, Fenske S, Wahl-Schott C. Paradigm shift: new concepts for HCN4 function in cardiac pacemaking. *Pflugers Arch.* 2022; 474:649-63 doi: 10.1007/s00424-022-02698-4
32. Mengesha HG, Tafesse TB, Bule MH. If-channel as an emerging therapeutic target for cardiovascular diseases: a review of current evidence and controversies. *Front Pharmacol.* 2017; 24(8):874. doi: 10.3389/fphar.2017.00874.
33. Alonso-Fernández-Gatta M, Gallego-Delgado M, Caballero R, Villacorta E, Díaz-Peláez E, García-Berroca L B, et al. A rare HCN4 variant with combined sinus bradycardia, left atrial dilatation, and hypertrabeculation/left ventricular noncompaction phenotype. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(9):781-9. doi: 10.1016/j.rec.2020.06.019
34. Lang D, Glukhov AV. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: new insights into sick sinus syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8(4):43. doi: 10.3390/jcdd8040043
35. Torrente AG, Mesirca P, Neco P, Rizzetto R, Dubel S, Barrere C, et al. L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca<sup>2+</sup> release during sinoatrial node pacemaker activity. *Cardiovasc Res.* 2016; 109(3):451-61. doi: 10.1093/cvr/cvw006.
36. Shattock MJ, Ottolia M, Bers DM, Blaustein MP, Boguslavskiy A, Bossuyt J. et al. Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in the heart. *J. Physiol.* 2015; 593:1361-82. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282319
37. Roberts JD, Murphy NP, Hamilton RM, Lubbers ER, James CA, Kline CF. et al. Ankyrin-B dysfunction predisposes to arrhythmogenic cardiomyopathy and is amenable to therapy. *J Clin Invest.* 2019; 129:3171-84. doi: 10.1172/jci125538
38. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, et al. Novel mutation in the  $\alpha$ -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(2):400-8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.0025
39. Lam L, Ingles J, Turner C, Kilborn M, Bagnall RD, Semsarian C. Exome sequencing identifies a novel mutation in the MYH6 gene in a family with early-onset sinus node dysfunction, ventricular arrhythmias, and cardiac arrest. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015; 1:141-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.01.022
40. Cingolani E, Goldhaber JI, Marban E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(3):139-50. doi: 10.1038/nrcardio.2017.165
41. Naumova N, Iop L. Bioengineering the cardiac conduction system: advances in cellular, gene, and tissue engineering for heart rhythm regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9:673477. doi: 10.3389/fbioe.2021.673477
42. Haron-Khun S, Weisbrod D, Bueno H, Yadin D, Behar J, Peretz A. et al. SK4 K(+) channels are therapeutic targets for the treatment of cardiac arrhythmias. *EMBO Mol Med.* 2017; 9:415-29. doi: 10.15252/emmm.201606937



# Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара

**Канорский С. Г., Панченко Д. И., Быстров А. О., Мойсова Д. Л.,  
Городин В. Н., Ионов А. Ю.**

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Канорский Сергей Григорьевич\***, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Панченко Дмитрий Иванович**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-9883-8439

**Быстров Александр Олегович**, заочный аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-9903-0634

**Мойсова Диана Леонидовна**, д-р мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-3920-5997

**Городин Владимир Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-3062-7595

**Ионов Алексей Юрьевич**, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0231-9261

**Цель** — определить динамику эхокардиографических изменений у пациентов, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

**Материал и методы.** В исследование включено 85 пациентов (40 мужчин и 45 женщин, средний возраст —  $50,1 \pm 8,7$  года), получавших стационарное лечение

в 2020–2021 годах по поводу COVID-19 среднетяжелого ( $n = 49$ ; 58%) или тяжелого ( $n = 36$ ; 42%) течения. Всем пациентам проводились: общеклиническое исследование со сбором жалоб и анамнеза, физикальное обследование, стандартная электрокардиография и трансторакальная эхокардиография.

**Результаты.** Параметры эхокардиографии у обследованных пациентов в динамике через 6 и 12 месяцев изменялись разнонаправленно без определенной связи с клиническими проявлениями. Среди важных находок в процессе наблюдения на протяжении 12-ти месяцев — повышение частоты выявления гидроперикарда (относительный риск (ОР) 3,727 при 95% доверительном интервале (ДИ) 2,058–6,749), диастолической дисфункции правого желудочка 2–3 типов (ОР — 9,5 при 95% ДИ — 4,33–20,842), значимое увеличение максимального и среднего градиентов давления на аортальном клапане, а также среднего градиента давления на митральном клапане.

**Заключение.** После перенесенного COVID-19, целесообразно динамическое врачебное наблюдение за

пациентами с сохраняющимися кардиоваскулярными симптомами и признаками для предупреждения тяжелых и долгосрочных осложнений, в том числе с использованием трансторакальной эхокардиографии.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, эхокардиография.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 29.11.2022

Принята: 27.01.2023



**Для цитирования:** Канорский С. Г., Панченко Д. И., Быстров А. О., Мойосова Д. Л., Городин В. Н., Ионов В. Н. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2023. 11(37): 17–24. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24

## Echocardiographic changes in patients who experienced COVID-19 after 6 and 12 months of hospital discharge

Kanorsky S.G., Panchenko D.I., Bystrov A.O., Moissova D.L., Gorodin V.N., Ionov A.Yu.

Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

### AUTHORS

**Sergey G. Kanorsky**, MD, PhD, professor, head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Kuban State Medical University of Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Dmitry I. Panchenko**, assistant professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Alexander O. Bystrov**, postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Diana L. Moissova**, MD, PhD, docent of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Vladimir N. Gorodin**, MD, PhD, professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Alexey Yu. Ionov**, M.D., PhD, docent, head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Krasnodar, Russia.

**Objective.** To determine the dynamics of echocardiographic changes in patients who experienced COVID-19 at 6 and 12 months after hospital discharge.

**Materials and methods.** The study included 85 patients (40 men and 45 women, mean age  $50.1 \pm 8.7$  years) who received inpatient treatment in 2020–2021 for COVID-19 of moderate ( $n = 49$ ; 58%) or severe ( $n = 36$ ; 42%) course. All patients underwent: general clinical examination with collection of complaints and medical history, physical ex-

amination, standard electrocardiography and transthoracic echocardiography.

**Results.** The dynamics of echocardiographic parameters in the examined patients was not with clinical manifestations after 6 and 12 months. The important findings during 12-month follow-up were the increased frequency of hydropericardium (relative risk (RR) 3.727 at 95% confidence interval (CI) 2.058–6.749), types 2 and 3 of right ventricular diastolic dysfunction (RR — 9.5 at 95% CI —

4.33–20.842], significant increases of maximal and mean aortic valve pressure gradients, and mean mitral valve pressure gradient.

**Conclusion.** It is reasonable to monitor patients with persisting cardiovascular symptoms to prevent severe and long-term complications using transthoracic echocardiography after COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, echocardiography.

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 29.11.2022

Accepted: 27.01.2023

**For citation:** Kanorsky S.G., Panchenko D.I., Bystrov A.O., Moisova D.L., Gorodin V.N., Ionov A.Yu. Echocardiographic changes in patients who experienced COVID-19 after 6 and 12 months of hospital discharge. International International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(37): 17-24. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24.

## Список сокращений

АК	— аортальный клапан
ДДЛЖ	— диастолическая дисфункция левого желудочка
ДДПЖ	— диастолическая дисфункция правого желудочка
ДИ	— доверительный интервал
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
ИОЛП	— индекс объема левого предсердия
ИОПП	— индекс объема правого предсердия
ИУОЛЖ	— индекс ударного объема левого желудочка
ИУОПЖ	— индекс ударного объема правого желудочка
КДР ЛЖ	— конечно-диастолический размер левого желудочка
КСП ПП	— конечно-систолическая площадь правого предсердия

ЛА	— легочная артерия
МГД	— максимальный градиент давления
МК	— митральный клапан
СГД	— средний градиент давления
СУЗСЛЖ	— систолическое утолщение задней стенки левого желудочка
СУМЖП	— систолическое утолщение межжелудочковой перегородки
ТЗС ЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка
ТК	— трикуспидальный клапан
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
ТС ПЖ	— толщина стенки правого желудочка
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФВ ПЖ	— фракция выброса правого желудочка
ФИП ПЖ	— фракционное изменение площади правого желудочка
COVID-19	— коронавирусная инфекция

## Введение

В настоящее время, наряду с исследованиями ведения больных в острой фазе коронавирусной инфекции (COVID-19), все большее внимание уделяется изучению долгосрочных последствий в организме выживших пациентов. Этот интерес подтверждается быстрым ростом количества публикаций по проблеме постковидного синдрома [1]. Российские эксперты согласны с определением постковидного синдрома, представленным в рекомендациях United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence, согласно которому он представляет собой признаки и симптомы, развившиеся во время или после перенесенного COVID-19 и продолжающиеся более 12-ти недель, которые не могут быть объяснены другой причиной [2]. От 10 до 30% людей после инфекции SARS-CoV-2 испытывают длительные симптомы, часть из которых может быть связана с сердечно-сосудистой системой [3]. Поскольку в этиологической структуре летального исхода в постгоспитальном

периоде преобладали сердечно-сосудистые причины [4], закономерно проведение исследований для оценки состояния сердца и сосудистой системы в динамике после перенесенной COVID-19. Важно, чтобы применявшиеся в них методики были не только информативными, но и доступными в рутинной клинической практике.

Нами проведено исследование клинического статуса и изменений параметров эхокардиографии у пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения [5]. Наблюдение за обследованными было продолжено с целью определения динамики симптомов и выявленных эхокардиографических изменений через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

## Материал и методы исследования

Работа проводилась в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница»

Министерства здравоохранения Краснодарского края в период 6 и 12 месяцев после выписки больных из стационара. В исследование включено 85 пациентов (40 мужчин и 45 женщин; средний возраст —  $50,1 \pm 8,7$  года), получавших стационарное лечение в этом медицинском учреждении в 2020–2021 годах по поводу COVID-19 среднетяжелого ( $n = 49$ ; 58 %) или тяжелого ( $n = 36$ ; 42 %) течения.

В работу не включались больные в возрасте младше 18-ти или старше 60-ти лет, а также имевшие в анамнезе указания на сердечно-сосудистое и/или иное заболевание, значимое в отношении влияния на результаты исследования (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца, фибрилляция/трепетание предсердий, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек  $\geq$  3а стадии, онкологические заболевания, зависимость от алкоголя и психотропных препаратов).

Всем пациентам проводились: общеклиническое исследование со сбором жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартная электрокардиография в 12-ти отведениях. Во всех случаях выполнялась трансторакальная эхокардиография по стандартной методике [6] с применением ультразвукового аппарата «Samsung HS70A» (Малайзия) ультрасонографическим датчиком с частотой колебаний 2,0–4,0 МГц в режиме секторального сканирования с использованием режимов цветного доплеровского картирования, импульсной, непрерывно-волновой и тканевой доплерографии. Визуализация сердца, определение размеров его структур и полостей проводились в положении больного лежа на спине и на левом боку в условиях В-режима и М-режима. Нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка оценивалось в 16-ти сегментах, при этом диагностически значимым признавалось нарушение локальной сократимости не менее, чем в 2-х сегментах.

В каждом случае выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки, определение титра антиковидных IgG и IgM.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Независимым этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки описывались при использовании критерия х-квадрат с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера (двустороннего). Проверка гипотез о связях между переменными проводилась с использованием коэффициентов корреляции Пирсона. Статистически значимыми признавали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Включенные в исследование пациенты наблюдались в динамике через 6 и 12 месяцев после перенесенного заболевания. Положительный уровень антиковидных IgM выявлялся у 47 пациентов во время визита через 6 месяцев и еще у 28 — во время визита через 12 месяцев, что указывало на повторно перенесенную коронавирусную инфекцию, которая не приводила к госпитализации. После первого обследования при необходимости пациентам назначалось лечение хронической сердечной недостаточности и миокардита в соответствии с действующими рекомендациями.

В результате проведенного общеклинического исследования у пациентов, перенесших COVID-19, выявлялись следующие основные признаки и симптомы в период госпитализации, через 6 и 12 месяцев от начала заболевания (табл. 1).

Отмечался значимый регресс ряда клинических проявлений через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 — снижение уровня АД, уменьшение одышки и сердцебиения. Частота встречаемости перебоев в работе сердца, кардиалгии и пастозности/отеков нижних конечностей имела тенденцию

Таблица 1

**Количество пациентов с основными клиническими признаками и симптомами через 6 и 12 месяцев после стационарного лечения COVID-19**

Показатель	Во время госпитализации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
Повышение АД > 140/90 мм рт.ст.	68	11	9	0,0001*	0,86
Сердцебиение	64	27	15	0,0007*	0,69
Перебои в работе сердца	21	3	7	0,16	0,47
Боли в области сердца	26	12	5	0,22	0,57
Одышка	85	46	21	0,0001*	0,067
Пастозность/отеки нижних конечностей	46	37	34	0,32	0,95

**Примечание.** \*p < 0,05 при использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера (двустороннего).

к уменьшению, но различия показателей в динамике не достигали статистической значимости.

По результатам проведенной статистической обработки ни одно из представленных клинических проявлений не коррелировало с эхокардиографическими изменениями у обследованных пациентов.

Основные данные эхокардиографии пациентов, перенесших COVID-19, представлены в таблице 2.

Частота встречаемости кардиальных осложнений по данным эхокардиографии у пациентов, перенесших COVID-19, представлена в таблице 3.

Согласно полученным результатам, через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 относитель-

Таблица 2

**Результаты эхокардиографии пациентов после стационарного лечения COVID-19**

Показатель	Во время госпитализации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
КДР ЛЖ, мм	42,8 ± 0,8	44,5 ± 1,2	44,4 ± 1,1	0,19	0,91
ФВ ЛЖ, % (Симпсон)	52,9 ± 2,9	60,9 ± 2,7	59,5 ± 2,2	0,06	0,85
ТМЖП, мм	13,4 ± 0,4	10,9 ± 0,4	10,9 ± 0,4	0,001*	0,30
ТЗС ЛЖ, мм	11,4 ± 0,4	10,6 ± 1,7	11,4 ± 1,5	0,17	0,94
СУМЖП, %	34,1 ± 5,1	49,2 ± 4,1	58,7 ± 6,8	0,013*	0,29
СУЗСЛЖ, %	27,8 ± 5,1	55,7 ± 6,6	62,7 ± 6,0	0,0001*	0,45
Амплитуда раскрытия АК, мм	18,6 ± 0,4	18,5 ± 0,5	17,4 ± 0,5	0,12	0,15
МГД на АК, мм рт.ст.	12,1 ± 0,8	16,8 ± 1,2	20,7 ± 1,3	0,0004*	0,04*
СГД на АК, мм рт.ст.	3,4 ± 0,3	4,4 ± 0,2	4,8 ± 0,5	0,04*	0,81
ИУОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	23,2 ± 1,6	24,3 ± 2,0	22,8 ± 1,6	0,73	0,76
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	106,2 ± 6,7	109,5 ± 8,3	97,6 ± 6,2	0,39	0,31
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	26,4 ± 1,7	26,9 ± 1,6	24,7 ± 1,4	0,39	0,26
ИУОПЖ, мл/м <sup>2</sup>	14,2 ± 0,8	11,1 ± 1,3	12,1 ± 1,4	0,19	0,84
ТС ПЖ, мм	4,8 ± 0,2	5,5 ± 0,3	5,0 ± 0,2	0,60	0,16
ФВ ПЖ, % (Симпсон)	51,6 ± 3,9	51,2 ± 3,2	60,1 ± 3,7	0,17	0,03*
ФИП ПЖ, %	42,2 ± 2,0	39,1 ± 3,4	42,7 ± 3,1	0,71	0,41
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	27,3 ± 1,7	31,9 ± 2,3	29,8 ± 2,0	0,17	0,50
КСП ПП, см <sup>2</sup>	12,0 ± 0,7	12,9 ± 1,0	13,1 ± 1,0	0,17	0,57
Скорость фиброзного кольца МК (латеральная), см/с	10,1 ± 0,7	12,2 ± 0,6	11,4 ± 0,5	0,21	0,32
СГД МК, мм рт.ст.	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,002*	0,10
Регургитация на МК, %	17,1 ± 2,1	13,5 ± 1,6	10,1 ± 1,4	0,009*	0,076
Скорость фиброзного кольца ТК (септальная), см/с	11,4 ± 0,6	10,7 ± 0,6	10,0 ± 0,3	0,10	0,44
Регургитация на ТК, %	14,3 ± 2,5	15,6 ± 1,9	14,0 ± 2,0	0,34	0,52
Диаметр ЛА, мм	24,8 ± 0,8	28,5 ± 0,9	27,9 ± 0,7	0,003*	0,53
Диаметр правой ветви ЛА, мм	18,8 ± 0,6	20,3 ± 0,6	19,2 ± 0,5	0,50	0,21
МГД ЛА, мм рт.ст.	19,8 ± 1,9	23,9 ± 1,7	22,2 ± 1,2	0,09	0,46

**Примечание.** n — количество пациентов, \*p < 0,05 при использовании критерия Краскела-Уоллиса.

## Частота встречаемости кардиальных осложнений по данным эхокардиографии у пациентов, перенесших COVID-19

Показатель	Во время госпитализации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
Гипокинезы, n	48	39	31	0,16	0,73
Гидроперикард, n	11	62	41	0,05*	0,63
ДДЛЖ 2–3 типов, n	11	48	9	0,06	0,31
ДДПЖ 2–3 типов, n	6	68	57	0,0004*	0,25

**Примечание.** n — количество пациентов; \*p < 0,05 при использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера (двустороннего).

ный риск сохранения у пациентов гипокинезов составлял 0,646 (95% ДИ 0,461–0,905), гидроперикарда — 3,727 (95% ДИ 2,058–6,749), диастолической дисфункции левого желудочка 2–3 типов — 1,222 (95% ДИ 0,534–2,798), диастолической дисфункции правого желудочка 2–3 типов — 9,5 (95% ДИ 4,33–20,842). То есть через год после заболевания COVID-19 у обследованных не снижалась, а, напротив, повышалась частота выявления гидроперикарда и диастолической дисфункции правого желудочка.

Сравнение эхокардиографических параметров в динамике показало статистически значимое увеличение максимального и среднего градиентов давления на аортальном клапане от его уровня во время госпитализации к 6 месяцу и далее — к 12 месяцу после выписки. Одновременно отмечалась тенденция к росту среднего градиента давления на аортальном клапане, достигавшая статистической значимости при сравнении показателя через 12 месяцев с исходным. Наблюдалась тенденция к уменьшению амплитуды раскрытия аортального клапана.

На митральном клапане выявлялось значимое увеличение среднего градиента давления через 12 месяцев после выписки.

К 12-му месяцу после выписки из стационара происходили существенное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки с увеличением процента ее систолического утолщения, уменьшение регургитации на митральном клапане, а также тенденция к уменьшению количества обследованных с гипокинезами стенок левого желудочка, что могло косвенно указывать на вероятное течение миокардита как осложнения COVID-19.

В период наблюдения у обследованных статистически значимо повышалась фракция выброса правого желудочка, расширялся диаметр легочной артерии.

## Обсуждение

Только около ¼ пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19, чувствовали себя пол-

ностью выздоровевшими через год после заражения SARS-CoV-2 [7]. В крупном исследовании с важной поправкой на наличие симптомов еще до развития COVID-19 показано, что характерные для постковидного синдрома симптомы со временем встречаются реже, но сохраняются примерно у каждого восьмого обследованного и через 2 года [8].

В нашем исследовании у пациентов через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 улучшались показатели офисного АД, существенно реже отмечались жалобы на одышку и сердцебиение. Параметры эхокардиографии в динамике изменялись разнонаправленно. Вызывали опасения повышение частоты выявления гидроперикарда, диастолической дисфункции правого желудочка, значимое увеличение максимального и среднего градиентов давления на аортальном клапане, а также среднего градиента давления на митральном клапане.

У перенесших COVID-19 повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний. В течение последующего года он в несколько раз выше у получавших лечение в стационаре, особенно в отделении интенсивной терапии, но осложнения могут возникать чаще даже у людей, которые, казалось, полностью выздоровели от легко протекавшей инфекции [9, 10]. Среди перенесших COVID-19, в течение 4-х месяцев после заражения, риск застойной сердечной недостаточности был примерно в 2,5 раза выше по сравнению с теми, кто не был инфицирован [11].

В современной литературе все еще мало работ, в которых представлены результаты эхокардиографии в динамике у пациентов, перенесших COVID-19 год назад, и они не всегда согласуются друг с другом. По мнению Øvrebotten T. и соавт. (2022) одышку, усталость, головокружение и тахикардию, длительно сохраняющиеся у перенесших COVID-19, нельзя убедительно подтвердить прогрессирующими изменениями в структуре и функции сердца [12]. Через год у больных, перенесших пневмонию COVID-19, Ярославская Е.И. и соавт. (2022) отмечали нарастающие изменения геометрии желудоч-



ков, сопровождавшиеся ухудшением диастолической и систолической функции левого желудочка, которые эти авторы связывали в основном с развитием артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности [13].

В нашем исследовании у людей, ранее не страдавших значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечались эхокардиографические изменения, которые могут быть связаны со снижением эластических свойств аорты, крупных артерий и повреждением миокарда. Эти предположения согласуются с современными представлениями о механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при инфицировании SARS-CoV-2. Полагают, что возможные механизмы долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 включают прямое и не прямое повреждение клеток, опосредованное вирусом, прокоагулянтное состояние, иммунологическую реакцию, влияющую на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы, подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 [14]. Согласно мнению большинства экспертов, первоначально вирус проникает в клетки эндотелия, вызывая их воспаление, дисфункцию и ускоренный апоптоз с развитием тромбозов и быстрой прогрессией атеросклероза. Далее аутоантитела и иммунные клетки повреждают многие органы, включая сердце. Вакцинация снижает, но не устраняет риск развития отсрочен-

ных сердечно-сосудистых осложнений [15]. Кроме того, не исключается потенциальный риск антителозависимого усиления, вызываемого SARS-CoV-2 в организме человека.

## Заключение

Учитывая, что многие миллионы, а предположительно даже миллиарды людей были инфицированы SARS-CoV-2, клиницисты задаются вопросом — последует ли за инфекционной пандемией волна сердечно-сосудистой патологии. Исследователи пытаются установить профили людей, наиболее подверженных риску сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений после COVID-19, длительность периода повышенного риска и патогенез наблюдаемых патологических изменений. Несмотря на недостаточную изученность проблемы сердечно-сосудистых последствий инфекции SARS-CoV-2, целесообразно динамическое врачебное наблюдение за пациентами с сохраняющимися кардиоваскулярными симптомами и признаками для предупреждения тяжелых и долгосрочных осложнений, в том числе с использованием повсеместно доступной трансторакальной эхокардиографии.

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

## Литература/References

1. Kim O.T., Drapkina O.M., Rodionova Yu.V. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. Russian (Ким О.Т., Драпкина О.М., Родионова Ю.В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: «постковидный синдром». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299). doi:10.15829/1728-8800-2022-3299
2. Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G., et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4694. Russian (Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4694). doi:10.15829/1560-4071-2021-4694
3. Writing Committee, Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-1756. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
4. Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. on behalf of coauthors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register «Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)». Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. Russian (Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
5. Panchenko D. I., Kanorskiy S. G., Bystrov A. O. et al. Clinical and echocardiographic changes in COVID-19 survivors 6 months after hospital discharge. *Modern problems of science and education*. 2022;2:120. Russian (Панченко Д. И.,

## Оригинальные статьи

- 24 Канорский С. Г., Панченко Д. И. и др. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев... doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24
- 
- Канорский С. Г., Быстров А. О. и др. Клинические и эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2:120. doi: 10.17513/spno.31633
6. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
7. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8
8. Ballering A. V., van Zon S. K.R., Olde Hartman T. C., Rosmalen J. G.M.; Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10350):452-461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
9. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
10. Puntmann V. O., Martin S., Shchendrygina A. et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022 Sep 5. doi: 10.1038/s41591-022-02000-0 Online ahead of print
11. Daugherty S. E., Guo Y., Heath K. et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098
12. Øvrebotten T., Myhre P., Grimsmo J. et al. Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19. *Clin Cardiol*. 2022 Aug 3. doi: 10.1002/clc.23891 Online ahead of print.
13. Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Shirokov N. E. et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Cardiology*. 2022;62(1):13-23. Russian [Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Широков Н. Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13-23]. doi.org/10.18087/cardio.2022.1.n1859
14. Writing Committee Members, Bozkurt B., Das S. R., Addison D., et al. 2022 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular and Noncardiovascular Complications of COVID-19: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(4):388-465. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.355
15. Wang E. Y., Mao T., Klein J. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y

# Сравнительная оценка психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста в зависимости от наличия постковидного синдрома

Старичкова А. А.<sup>1,2</sup>, Хидирова Л. Д.<sup>2,3</sup>, Цыганкова О. В.<sup>2,4</sup>,  
Василенко А. А.<sup>2</sup>, Осмиева З. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

<sup>3</sup> ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Старичкова Анастасия Алексеевна**, врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8093-2371

**Хидирова Людмила Даудовна\***, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-кардиолог Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1250-8798

**Цыганкова Оксана Васильевна**, д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ НГМУ; ст. науч. сотр. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ, филиал ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0207-7063

**Василенко Анна Анатольевна**, соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт поликлинического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000000262607102

**Осмиева Зурида Магомедовна**, студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4735-3861

**Цель** — провести сравнительную оценку психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста

в зависимости от наличия постковидного синдрома.

**Методы и материалы исследования.** В обсервационном аналитическом когортном исследовании наблюдались 223 пациента с фибрилляцией предсердий и коморбидностью (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа)) в возрасте 60–74 лет, без перенесенной SARS-CoV-2 инфекции и с перенесенной документированной SARS-CoV-2 инфекцией с наличием постковидного синдрома (ПКС). Пациенты были разделены на 2 группы: первая — 123 пациента без анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вторая — 110 пациентов с перенесенной SARS-CoV-2 инфекцией. Проводились: общеклиническое исследование пациентов; оценка психокогнитивных нарушений с помощью опросников «SPMSQ» и «HADS». Статистическая обработка данных проводилась в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382 — © 2009–2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>).

**Результаты.** Установлено, что тревожно-депрессивный синдром (ТДС) с сопутствующей коморбидной патологией отмечался в 49–61 % случаев, с большей частотой у больных с COVID-19. Субклиническая тревога — у 26 % без COVID-19 и 27 % пациентов с ПКС; клинически выраженная тревога у 13 % пациентов в обеих группах. При оценке когнитивной функции установлено, что у больных с ПКС достоверно чаще отмечалась дисфункция ( $p = 0,007$ ); при этом легкие когнитивные нарушения в сравниваемых группах статистически значимо не отличались, но преобладало число пациентов в группе с ПКС, умеренные когнитивные нарушения выявлены

в большем количестве у больных с ПКС — 22 % против 8 % ( $p = 0,005$ ), тяжелые когнитивные нарушения выявлены только у лиц с ПКС — 2 %. Оценка в отдельных клинических коморбидных группах показала достоверную разницу у лиц с СД 2 типа, так у пациентов без ПКС — 51 % в сравнении с 28 % с ПКС ( $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Будущее после COVID-19 остается неопределенным. В связи с этим необходима оценка его долгосрочных последствий у коморбидных больных, которое может быть достигнуто путем перепрофилирования или инициирования крупных когортных исследований, чтобы сосредоточиться не только на долгосрочных последствиях инфекции SARS-CoV-2, но и на приобретенной психокогнитивной дисфункции.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, когнитив, коморбидные заболевания, SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 15.11.2022

Принята: 20.01.2023



**Для цитирования:** Старичкова А. А., Хидирова Л. Д., Цыганкова О. В., Василенко А. А. Сравнительная оценка психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста в зависимости от наличия постковидного синдрома. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2023. 11(37): 25–34. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-25-34

## Comparative analysis of psycho-cognitive status in elderly patients with comorbidities depending on the presence of post-COVID syndrome

Starichkova A.A.<sup>1,2</sup>, Khidirova L.D.<sup>2,3</sup>, Tsygankova O.V.<sup>2,4</sup>, Vasilenko A.A.<sup>2</sup>, Osmieva Z.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk regional hospital № 2 for war veterans, Novosibirsk, Russia.

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russia.

<sup>3</sup> Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia.

<sup>4</sup> National Research Center for Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### AUTHORS

**Anastasia A. Starichkova**, MD, physician of the Novosibirsk regional hospital № 2 for war veterans, Novosibirsk, Russia.

**Lyudmila D. Khidirova**, MD, PhD, professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russia.

**Oksana V. Tsygankova**, MD, PhD, professor of the Department of the Emergency Care with Endocrinology and Professional Pathology of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; senior researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Endocrine Studies of Internal Diseases of the National Research Center for

Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

**Anna A. Vasilenko**, MD, applicant of the Department of Pharmacology and Evidence-Based medicine of the Faculty of Pharmacology of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, physician of the Inpatient Department of the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia.

**Zyrida M. Osmieva**, medical student of the Pediatric Faculty of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russia.

**Objective.** To compare psycho-cognitive status of elderly patients with various comorbidities depending on the presence of post-covid syndrome.

**Materials and methods.** This observational analytical cohort study included 133 patients with atrial fibrillation and various comorbidities (coronary artery disease, arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus [T2DM]) aged 60–72 years with and without history of SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome (PCS). Patients were divided into 2 groups: group 1 included 123 patients without the history of COVID-19, group 2—110 patients with the history of SARS-CoV-2 infection. All study participants underwent general clinical examination; assessment of psycho-cognitive status using the «SPMSQ» and «HADS» scales. Statistical analysis has been performed using RStudio software.

**Results.** Anxiety and depression have been established in 49–61% of patients with comorbid diseases and were more prevalent among patients after COVID-19. Subclinical anxiety was seen in 29% of patients without COVID-19 and in 27% of patients with PCS; clinically significant anxiety—in 13% of patients from both groups. The analysis of patients' cognitive functions showed that cognitive dysfunction was more prevalent among patients with PCS ( $p=0,007$ ); while the prevalence of mild cognitive impairment was comparable between groups, but was higher among patients with PCS—22% vs. 8%

( $p=0,005$ ). Severe cognitive impairment was seen only in patients with PCS—2%. The analysis of separate groups with various comorbidities showed significant differences in patients with T2DM, 51% in those without PCS compared with 28% among patients with PCS ( $p=0,012$ ).

**Conclusion.** The effects of COVID-19 remain uncertain. Therefore, the assessment of long-term consequences after the infection in patients with various comorbidities is required and can be achieved by reprofiling and initiation of large cohort studies aimed not only to assess long-term outcomes of SARS-CoV-2 infection, but also to investigate psycho-cognitive dysfunction.

**Keywords:** anxiety, depression, cognition, comorbid diseases, SARS-CoV-2, post-covid syndrome.

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 15.11.2022

Accepted: 20.01.2023

**For citation:** Starichkova A. A., Khidirova L. D., Tsyganokova O. V., Vasilenko A. A., Osmieva Z. M. Comparative analysis of psycho-cognitive status in elderly patients with comorbidities depending on the presence of post-COVID syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2023. 37(11): 25-34. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-25-34

## Список сокращений

АО	— абдоминальное ожирение
ГБ	— гипертоническая болезнь
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ДАД	— диастолическое артериальное давление
САД	— систолическое артериальное давление
КП	— коморбидная патология
СД	— сахарный диабет

ПКС	— постковидный синдром
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
ФП	— фибрилляция предсердий
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость

## Введение

В настоящее время отмечается высокая частота психокогнитивных расстройств в общемедицинской практике, в частности у коморбидных больных. Важными являются также нейropsychические расстройства, проявляющиеся не только тревогой

или депрессией, но и когнитивными нарушениями, приводящими к снижению показателей качества жизни пациентов [1, 2]. Известно, что вирусные инфекции оказывают влияние на когнитивные способности человека, приводя к их снижению и развитию деменции, а при текущей коронавирусной

инфекции наблюдается выраженное расстройство и когнитивной, и психологической функций [3–5]. Воздействие мощного стрессогена в большинстве случаев сопряжено с повышением уровня депрессии и тревожности как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, которые могут оказать негативное влияние не только на качество жизни пациента, но и на прогноз. Следствием повышенного стресса может явиться снижение иммунитета, что, в свою очередь, снижает порог устойчивости к инфекционным заболеваниям, в том числе, к новой коронавирусной инфекции [6, 7]. Известно, что примерно у 1/5 части пациентов наблюдаются когнитивные нарушения через 12 недель и более после подтверждения диагноза COVID-19, с более выраженными симптомами у женщин, лиц пожилого возраста, после тяжелого течения острого заболевания и наличия коморбидности [8]. В исследовании, проведенном Premraj L. и соавт., охватившем 15 530 людей, перенесших COVID-19 более 3-х месяцев назад, было выявлено, что когнитивные нарушения, снижение внимания, «туман в голове» встречались у 1/3 больных, тревога и депрессия у 23 % и 17 % соответственно. Также отмечено, что когнитивные нарушения существенно не изменялись у пациентов с течением постковидного синдрома (отмечалось со временем незначительное усиление, а не исчезновение когнитивного дефицита), в то время как тревога и депрессия значительно чаще встречались у пациентов, перенесших инфекцию более 6-ти месяцев назад [9, 10]. В литературе рассматривается несколько механизмов формирования когнитивных нарушений [11]. Так, при проведении МРТ головного мозга у больных отсутствовали признаки структурных изменений, но при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга были обнаружены зоны снижения метаболизма различных структур головного мозга [12]. Нейропсихологические изменения проявляются у этих пациентов снижением памяти и способности к запоминанию [13, 14]. Предпринимались попытки поиска свидетельств непосредственного воздействия вируса SARS-CoV-2 на вещество головного мозга. Результаты такого рода исследований [10, 11], в которые были включены пациенты с различной тяжестью заболевания, не позволили установить наличие вируса в ткани мозга или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и косвенных признаков вирусной инфекции. Выявленное повышение уровня нейроспецифических белков в ЦСЖ пациентов с COVID-19 может свидетельствовать о повреждении клеток головного мозга, хотя и не позволяет судить о характере патологического процесса. Вместе с тем полученные данные могут

свидетельствовать о том, что перенесенный COVID-19 способен инициировать механизмы отсроченного повреждения мозгового вещества, в том числе нейродегенеративного характера [15, 16]. Также рассматривается способность РНК SARS-CoV-2 оставаться в ткани мозга надолго, со временем усугубляя потерю нейронов [17, 18]. Отмечена взаимосвязь повышения маркеров воспаления и когнитивных нарушений при ПКС [19]. Изучается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, которая может продлить нейровоспаление с развитием нарушения памяти и внимания, а также непосредственная вирусная инвазия в центральную нервную систему через обонятельную луковицу [20–22]. Важно подчеркнуть, что гипоксически-ишемические изменения вследствие недостаточного снабжения кислородом головного мозга из-за нарушения функции легких и дисфункцию эндотелия, возникшие во время COVID-19, могут проявиться в виде когнитивной дисфункции в отдаленном периоде [23–25]. В связи с увеличением частоты и выраженности психокогнитивных нарушений и ограничениями диагностирования этих состояний, чрезвычайно актуален своевременный анализ психокогнитивного статуса, в том числе тревоги и депрессии. В представленном исследовании одной из задач стала оценка данных нарушений.

**Цель** — провести сравнительную оценку психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста в зависимости от наличия постковидного синдрома.

## Методы и материалы исследования

В обсервационном аналитическом когортном исследовании наблюдались 223 пациента с фибрилляцией предсердий и коморбидностью (ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) в возрасте 60–74 лет, без перенесенной SARS-CoV-2 инфекции и с перенесенной документировано подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией с наличием постковидного синдрома. Пациенты были разделены на две группы: первая — 123 пациента (64 [62; 69,5] лет) без анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вторая — 110 пациентов (65 [62; 68] лет) с перенесенной SARS-CoV-2 инфекцией. Доля мужчин во второй группе — 55,5 %, а в первой группе — 52,8 %, женщин — 44,5 % и 47,2 % соответственно. Каждая группа была разделена на две подгруппы, различные по сопутствующей патологии: СД 2 типа и ожирению. В подгруппе с ожирением пациенты были моложе 64 [61; 67] лет, также имело место преобладание женщин (53,8 %). Критерии включения: подписание пациентами информирован-

ного добровольного согласия на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 60–74 лет; гипертоническая болезнь 3 стадии; ИБС, стенокардия напряжения I–II ФК; фибрилляция предсердий (все типы, без кардиоэмболии); СД 2 типа с уровнем HbA1c менее 8,5%; ожирение I и II стадии; наличие или отсутствие перенесенной «коронавирусной инфекции COVID-19, вирус идентифицирован по РНК SARS-CoV-2». При наличии документировано подтвержденной коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 — давность заболевания более 12 нед (группа пациентов с постковидным синдромом). Критерии исключения: симптоматическая АГ; ИБС, стенокардия напряжения III–IV ФК, микрососудистая, вазоспастическая, нестабильная стенокардия; хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадий; СД 2-го типа с уровнем HbA1c более 8,5%; СД 1-го типа и другие специфические типы СД; хроническая обструктивная болезнь легких; анемия (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин); злокачественные новообразования; хронические заболевания в стадии обострения; психические заболевания; прием алкоголя более 21 стандартной дозы (дринков) в неделю у мужчин и более 14 стандартных доз (дринков) — у женщин.

Проводилось общеклиническое исследование пациентов; биохимическое исследование крови: липидный спектр, глюкоза, гликированный гемоглобин, калий, СКФ, С-реактивный белок, уровень NT-proBNP; ультразвуковое исследование сердца по стандартному протоколу; оценка систолического и диастолического АД (САД и ДАД) (офисное и мониторингирование по дневнику самоизмерения с расчетом средних цифр); оценка когнитивных нарушений с помощью опросника «SPMSQ» (Short Portable Mental Status Questionnaire) — портативный опросник ментального статуса для когнитивных дефицитов; госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS» (Hospital Anxiety and Depression Scale) для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики.

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, протокол был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 148). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие.

## Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382 — © 2009–2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процента с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ] для категориальных данных. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна–Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% ДИ для смещения. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , то есть различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

Средний возраст пациентов составил 64 [62; 68] года. Так как нестабильность АГ является одной из частых причин развития психокогнитивной дисфункции, особенно у лиц с постковидным синдромом, была проведена оценка гемодинамических показателей. Установлено более низкое ДАД у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19–66 [60; 72,75] мм рт.ст. в сравнении с пациентами из 1-й группы — 80 [70; 88] мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Наряду с этим, медиана САД была одинакова в обеих группах — 156 [143,25; 165] мм рт.ст. ( $p = 0,668$ ). Выявлено превышение целевых значений САД для лиц пожилого возраста ( $\geq 140$  мм рт.ст.) у 80% [70%; 87%] в 1-й группе против 79% [68%; 86%] во 2-й ( $p = 0,862$ ). Превышение ДАД  $\geq 80$  мм рт.ст. отмечено у 42% [32%; 53%] обследованных без анамнеза COVID-19 и у 12% [6%; 21%] во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), напротив, снижение ДАД  $< 70$  мм рт.ст. — у 30% [21%; 41%] и 57% [46%; 68%] в 1-й и во 2-й группе соответственно ( $p = 0,001$ ). Пульсовое АД  $\geq 60$  мм рт.ст. в 1-й группе зарегистрировано у 78% [68%; 86%] против 89% [80%; 94%] в группе 2 ( $p = 0,082$ ). При оценке ЧСС отмечено, что во 2-й группе медиана ЧСС составила 77 [74; 80] ударов в 1 минуту против 76 [67; 78] ударов в 1 минуту в 1-й группе ( $p < 0,001$ ). При проведении сравнительного анализа между подгруппами ИБС/АГ/ФП + СД 2 типа различных по анамнезу перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечены высокие цифры САД, ЧСС и пониженные цифры ДАД у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, статистически значимыми были различия по ДАД ( $p < 0,001$ ) и ЧСС ( $p = 0,002$ ). Гемодинамические показатели представлены САД в группе без ПКС и с ПКС 152 [143; 165] мм рт.ст. и 154 [141,5; 164,25] мм рт.ст., ДАД 78 [69; 82] мм рт.ст. и 68 [60; 76] мм рт.ст., ЧСС 75 [67; 77] ударов в 1 минуту и 77 [73,75;

## Результаты

Гемодинамические показатели в различных коморбидных группах

Группы пациентов	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, ударов в мин
ИБС/АГ/ФП + СД 2 типа	156 [143,25; 165]	80 [70; 88]*	76 [67; 78]*
ИБС/АГ/ФП + СД 2 типа + ПКС	156 [143,25; 165]	66 [60; 72,75]*	77 [74; 80]*
ИБС/АГ/ФП + АО	161,5 [145,25; 68]*	82,5 [78; 88]*	76 [68; 80]
ИБС/АГ/ФП + АО + ПКС	162 [145,25; 168]*	60 [60; 70]*	78 [74; 80]

**Примечание.** \* — статистически значимые показатели.

80) ударов в 1 минуту соответственно. Аналогичные данные получены и в подгруппах ИБС/АГ/ФП + АО различных по наличию постковидного синдрома.

Таким образом, средние цифры САД были повышены у всей когорты больных и группа с ИБС/АГ/ФП + АО + ПКС имела наибольшие значения — 162 [145,25; 168] мм рт.ст., в данной группе также отмечены наименьшие цифры ДАД — 60 [60; 70] мм рт.ст., а у пациентов с ожирением без ПКС отмечены наибольшие цифры ДАД — 82,5 [78; 88] мм рт.ст. В целом, выявлено превышение целевых значений САД для лиц пожилого возраста  $\geq 140$  мм рт.ст., также отмечено и превышение ДАД  $\geq 80$  мм рт.ст., выявлено и снижение ДАД  $< 70$  мм рт.ст. (табл. 1).

Известно, что у пожилых лиц, людей старческого возраста и долгожителей отмечается изменение психологического состояния с развитием преимущественно тревоги и депрессии. В настоящем исследовании проведен анализ нарушения психологического состояния пациента с помощью опросника «госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS», который активно используется в клинической практике терапевтами, кардиологами, гериатрами, реабилитологами. Согласно результатам исследования, медиана баллов тревоги у пациентов как без анамнеза коронавирусной инфекции, так и с ПКС была 7 [6; 8] баллов и 8 [6; 9] баллов ( $p = 0,031$ ), что можно охарактеризовать как незначительное усиление тревоги у лиц с ПКС в виде отсутствия достоверно выраженных симптомов тревоги с появлением субклинически выраженной тревоги у пациентов после перенесенной вирусной инфекции. Выявлено, что 0–7 баллов, то есть отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги отмечено у 61% [52%; 69%] обследованных без коронавирусной инфекции в анамнезе и у 49% [40%; 58%] пациентов с ПКС ( $p = 0,086$ ), 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога у 26% [19%; 34%] и 27% [20%; 36%] пациентов ( $p = 0,882$ ), 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога у 13% [8%; 20%] и 13% [8%; 20%] пациентов

( $p = 0,041$ ) соответственно. В подгруппе пациентов с коморбидной патологией и СД 2 типа получены аналогичные результаты — 7 [6; 9] баллов против 8 [7; 11] баллов ( $p = 0,037$ ). При сравнении клинической выраженности тревоги выявлено большее количество больных с субклинически и клинически выраженной тревогой после перенесенной коронавирусной инфекции 8–10 баллов набрали 25% [16%; 37%] пациентов с анамнезом вирусной инфекции и 22% [13%; 33%] без анамнеза рассматриваемой нами инфекции ( $p = 0,681$ ), 11 и более баллов — 30% [20%; 42%] и 17% [10%; 28%] ( $p = 0,099$ ), соответственно (рис. 1). Статистическая значимость не была достигнута при сравнении подгрупп в зависимости от наличия или отсутствия ожирения, и медиана баллов тревоги по HADS была одинакова и соответствовала норме.

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с наличием метаболических нарушений оценивалось наличие и выраженность когнитивных нарушений в зависимости от наличия или отсутствия ПКС. Медиана допущенных ошибок у пациентов как без анамнеза новой коронавирусной инфекции была 3 [1; 3] ошибки, так и с ПКС была 3 [2; 4] ошибки ( $p < 0,001$ ), что можно интерпретировать как отсутствие снижения когнитивных функций у лиц с ПКС.

При оценке наличия когнитивного дефицита и сравнений степеней когнитивных нарушений выявлено, что нормальные умственные функции сохранились у меньшего количества больных после перенесенной коронавирусной инфекции — 27% [20%; 36%], а у пациентов без анамнеза инфекции нормальный когнитивный статус был у 45% [36%; 54%] ( $p = 0,007$ ) (рис. 2).

Легкие когнитивные нарушения в сравниваемых группах статистически значимо не отличались, но преобладало число пациентов в группе с ПКС, умеренные когнитивные нарушения выявлены в большем количестве у больных с ПКС — 22% [15%; 30%] против 8% [4%; 14%] ( $p = 0,005$ ), тяжелые когнитивные нарушения выявлены только



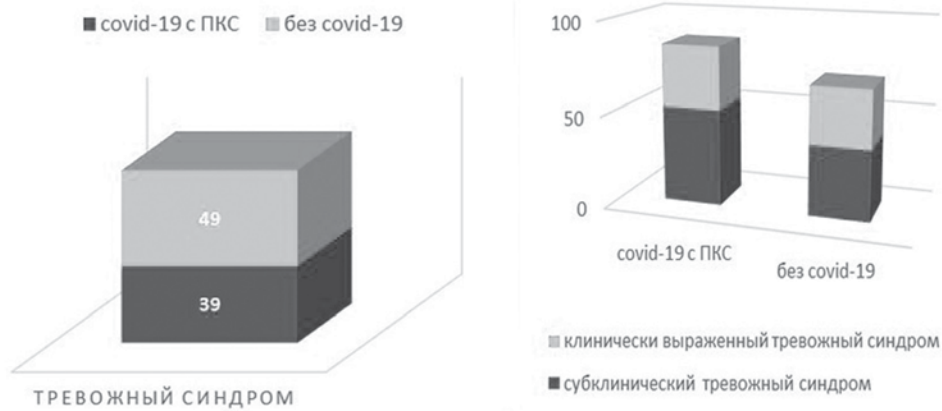


Рис. 1. Тревожный синдром в зависимости отсутствия и наличия COVID-19 с постковидным синдромом

у лиц с ПКС — 2% [1%; 6%], а без анамнеза вирусной инфекции не было отмечено таких пациентов ( $p=0,001$ ) (рис. 3). В подгруппах с ожирением выявлено одинаковое количество допущенных ошибок — 3 [1; 4] ошибки у пациентов без ПКС и 3 [2,25; 5] ошибки у пациентов с ПКС ( $p=0,020$ ).

Разделив данных пациентов по выраженности когнитивного дефицита, была достигнута статистическая значимость только у пациентов, допустивших 5–7 ошибок, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям, таким образом, 35% [23%; 49%] пациентов с ПКС в сравнении с 9% [4%; 19%] пациентов без ПКС ( $p=0,001$ ) допустили от 5 до 7 ошибок в опроснике SPMSQ. При проведении корреляционного анализа между группами КН и ТДР были выявлены положительные корреляционные связи ( $r=0,345$ ,  $p=0,033$ ).

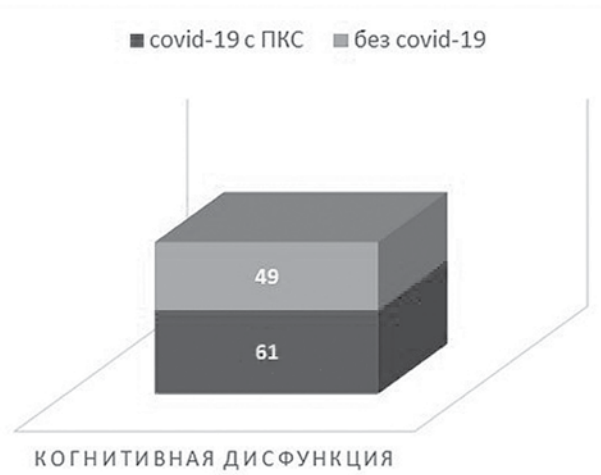


Рис. 2. Когнитивные нарушения в зависимости отсутствия и наличия COVID-19 с постковидным синдромом

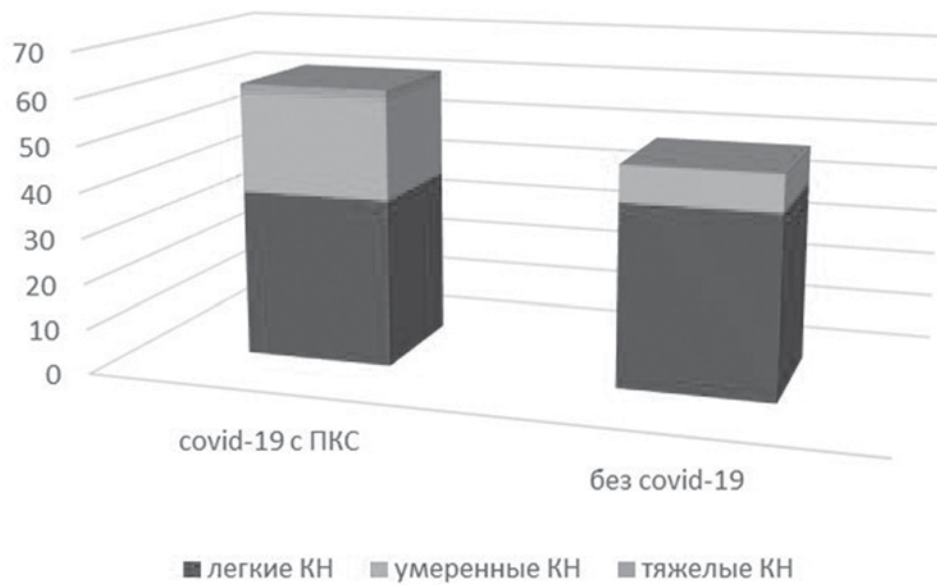


Рис. 3. Степень выраженности когнитивных нарушений в зависимости отсутствия и наличия COVID-19 с постковидным синдромом

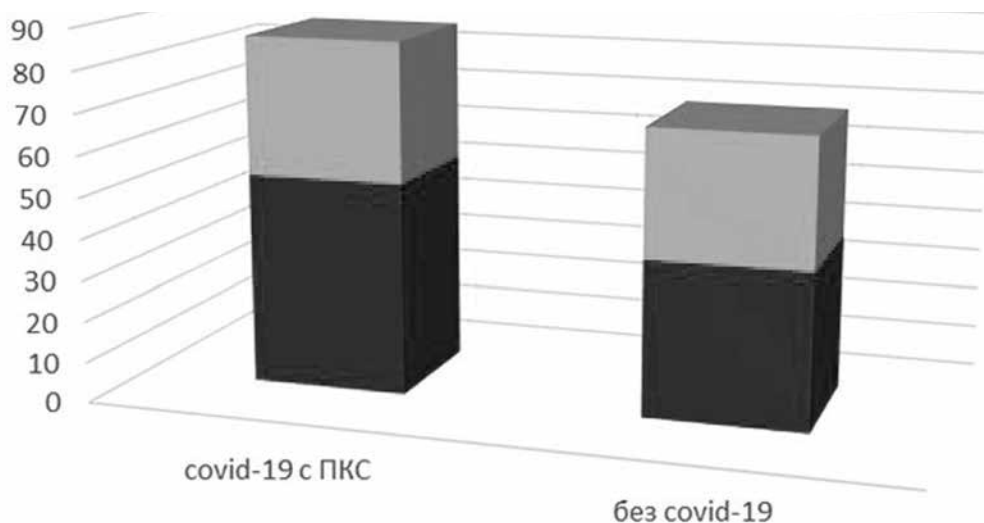


Рис. 4. Когнитивные нарушения в отдельных клинических группах в зависимости от отсутствия или наличия COVID-19 с постковидным синдромом

В подгруппах пациентов с ССЗ и СД 2 типа, отличных по наличию или отсутствию перенесенной COVID-19 инфекции отмечено статистически значимо большее количество допущенных ошибок у пациентов с ПКС — 3 [2; 4] ошибки против 2 [1; 3] ошибок ( $p=0,006$ ). Также статистически значимо меньшее количество лиц не набрали более 2-х ошибок и нормальные умственные функции были больше у пациентов без ПКС — 51% [39%; 63%] в сравнении с 28% [19%; 40%] с ПКС ( $p=0,012$ ) (рис. 4).

Таким образом, несмотря на практически равную медиану допущенных ошибок, пациентами при заполнении короткого портативного опросника ментального статуса (SPMSQ), при определении наличия когнитивного дефицита и определении степени когнитивных нарушений посредством допущенных ошибок, выявлено преобладание пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией и меньшее количество больных с нормальными умственными функциями.

## Обсуждение

В настоящее время мы имеем некоторые данные, свидетельствующие о взаимосвязи артериальной гипертензии (АГ) и психокогнитивных нарушений [26]. Вместе с этим известно, что дисфункция эндотелия ведет к дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, создавая предпосылки не только для трансформации сосудистого русла, но и для прогрессирования дисфункции гематоэнцефалического барьера за счет изменения его кровеносных

сосудов, в итоге вызывая нарушение когнитивной функции [27, 28]. Данные психокогнитивной оценки можно расценивать как маркеры прогрессирования церебрального поражения, особенно у лиц пожилого возраста, что нашло отражение в проведенном нами исследовании.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году каждый восьмой человек на планете страдал психическим расстройством, наиболее часто отмечено наличие тревожного синдрома и депрессии. В 2020 году на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 число людей с тревожно-депрессивными нарушениями значительно возросло. За один год распространенность данных расстройств нервной системы увеличилась до 28% [29]. Отдаленные психологические последствия, после перенесенного COVID-19, в настоящее время малоизвестны [30]. Рядом исследователей отмечено увеличение числа лиц с нарушением психики в постковидный период [31]. В нашей работе установлено, что клинически выраженный тревожно-депрессивный синдром наиболее характерен для лиц после перенесенной новой коронавирусной инфекции, степень развития когнитивных нарушений с преобладанием умеренных и тяжелых, также чаще отмечалась у пациентов после COVID-19, что подтверждает ранее проведенные немногочисленные исследования по психокогнитивному статусу пациентов.

## Заключение

Будущее после COVID-19 остается неопределенным, и, если этот вирус будет циркулировать среди нас в течение многих лет, долгосрочные последствия

могут накапливаться экспоненциально. В связи с этим необходимо наблюдать за пациентами, перенесшими COVID-19, чтобы понять широту и тяжесть долгосрочных последствий, особенно при наличии коморбидной патологии, которая является прогностически неблагоприятной. Достигнуто это может быть путем репрофилирования или инициирования крупных когортных исследований, для того чтобы

сосредоточиться не только на долгосрочных последствиях инфекции SARS-CoV-2, но и на приобретенной психокогнитивной дисфункции.

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

## Литература/References

1. Biagianni B., Di Liberto A., Nicolò Edoardo A., Lisi I., Nobilia L., de Ferrabonc G. D., Zanier E. R., Stocchetti N., Brambilla P. Cognitive Assessment in SARS-CoV-2 Patients: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jul 1; 14:909661. doi: 10.3389/fnagi.2022.909661
2. Kamchatnov P. R., Cheremin R. A., Skipetrova L. A. and others. Cognitive impairment in patients who underwent COVID-19. *BC.* 2022; 4:33-37. Russian (Камчатнов П. Р., Черемин Р. А., Скипетрова Л. А. и др. Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19. *PMЖ.* 2022; 4:33-37).
3. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological Reviews.* 2018;1;98Q):477-504. doi: 10.1152/phys-rev.00039.2016
4. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020;22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111
5. Harris S. A., Harris E. A. Herpes simplex virus type 1 and other pathogens are key causative factors in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48:319-353. doi: 10.3233/jad-142853
6. Damiano R. F., Guedes B. F., de Rocca C. C., de Pádua Serafim A., Castro L. H. M., Munhoz C. D., Nitrini R., Filho G. B., Miguel E. C., Lucchetti G., Fortenza O. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Feb;272(1):139-154. doi: 10.1007/s00406-021-01286-4
7. Crivelli L., Palmer K., Calandri I., Guekht A., Beghi E., Carroll W., Frontera J., García-Azorín D., Westenberg E., Winkler A. S., Mangialasche F., Allegri R. F., Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022 May;18(5):1047-1066. doi: 10.1002/alz.12644
8. de Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLOS ONE.* 2020; 15(10). doi: 10.1371/journal.pone.0239570
9. Premraj L., Kannapadi N. V., Briggs J., Seal S. M., Battaglini D., Fanning J., Suen J., Robba C., Fraser J., Cho S. M. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15; 434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162
10. Edén A., Simrén J., Price R.W., Zetterberg H., Gisslén M. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem.* 2021 Oct;159(1):61-77. doi: 10.1111/jnc.15459
11. Hugon J., Msika E.F., Queneau M., Farid K., Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022 Jan; 269(1): 44-46. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x
12. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P., Kaphan E., Bregeon F., Tissot-Dupont H., Guis S., Barthelemy F., Habert P., Ceccaldi M., Million M., Raoult D., Camilleri S., Eldin C. 18 F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2823-2833. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
13. Edén A., Simrén J., Price R. W., Zetterberg H., Gisslén M. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem.* 2021 Oct; 159(1):61-77. doi: 10.1111/jnc.15459
14. Starichkova A. A., Tsygankova O. V., Khidirova L. D., etc. Cardiometabolic features of postcovid syndrome in elderly and senile persons with comorbid pathology. *breast cancer. Medical review.* 2022;6(9):501-508). Russian (Старичкова А. А., Цыганкова О. В., Хидирова Л. Д. и др. Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. *Русский медицинский журнал.* 2022; 6(9): 501-508). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508
15. Generoso J. S., Barichello de Quevedo J. L., Cattani M., Lodetti B. F., Sousa L., Collodel A., et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry.* 2021; 43:650-664. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1488
16. Monti G, Leggieri C, Fominskiy E, et al. Two-months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2021; 65(7). doi: 10.1111/aas.13812
17. Ceban F., Ling S., Lui L. M. W., Lee Y., Gill H., Teopiz K. M., Rodrigues N. B., Subramaniapillai M., Di Vincenzo J. D., Cao B., Lin K., Mansur R. B., Ho R. C., Rosenblat J. D., Miskowiak K. W., Vinberg M., Maletic V., McIntyre R. S. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review

- 34 Старичкова А. А. и др.  
Сравнительная оценка психокогнитивного статуса у коморбидных больных пожилого возраста...  
doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-25-34
- 
- and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar; 101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
18. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5). doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
19. Warren-Gash C, Forbes HJ, Williamson E, et al. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2019; 9(1). doi:10.1038/s41598-019-41218-w
20. Zlatar ZZ, Muniz M, Galasko D, Salmon DP. Subjective Cognitive Decline Correlates With Depression Symptoms and Not With Concurrent Objective Cognition in a Clinic-Based Sample of Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B.* 2018; 73(7). doi: 10.1093/geronb/gbw207
21. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2020; 75(11). doi: 10.1093/gerona/glaa131
22. Nielsen S. L., Ludwigsen T., Johnsen S., Miskowiak K. W. [Cognitive late sequelae of COVID-19]. *Ugeskr Laeger.* 2022 Apr 11;184(15):V09210730.
23. Madonov P. G., Khidirova L. D., Derisheva D. A. Neuropsychiatric features of current COVID-19 pandemic [analysis of foreign publications in 2020]. *Medical alphabet.* 2020;(33):58-61. Russian (Мадонов П. Г., Хидирова Л. Д., Деришева Д. А. Нейропсихиатрические особенности текущей пандемии COVID-19: [анализ зарубежных публикаций 2020 года]. *Медицинский алфавит.* 2020; (33): 58-61). doi: 10.33667/2078-5631-2020-33-58-61
24. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M. Pulse arterial pressure and cognitive disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26 (1):4317. Russian (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(1):4317). doi:10.15829/1560-4071-2021-4317
25. Levin RA, Carnegie MH, Celermajer DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci.* 2020;14:669. doi:10.3389/fnins.2020.00669
26. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(6):H1214-H1224. doi:10.1152/ajpheart.00637.2017
27. World Health Organization. Mental disorders. [Electronic resource]. <https://www.who.int/> [date of request: 10.11.2022].]
28. Arora T, Grey I, Östlundh L, Lam KBH, Omar OM, Arnone D. The prevalence of psychological consequences of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Health Psychol.* 2022 Mar;27(4):805-824. doi: 10.1177/1359105320966639
29. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2020; 12. doi: 10.3389/fnagi.2020.588872
30. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 2022 Jul;36(7):681-702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3
31. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivik MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Frontiers in Neurology.* 2021; 12. doi: 10.3389/fneur.2021.699582

# Использование в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий коррекции потенциально модифицируемых предикторов ее развития у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением. Проспективное исследование

**Олесин А.И.<sup>1</sup>, Константинова И.В.<sup>1</sup>, Тютелева Н.Н.<sup>1</sup>, Иванов В.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

**Иванов Владимир Сергеевич**, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением № 2 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5705-7057

**Цель исследования** — определить роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) формирования фибрилляции предсердий (ФП) на ее первичное развитие у коморбидных больных с абдоминальным ожирением (АО) и внеочередными предсердными комплексами (ВПК) при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

**Материал и методы.** Наблюдалось 489 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем  $67,9 \pm 0,7$  лет). После обследования у всех больных был выявлен 3-летний потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП. Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП (нормализация массы тела, АД,

уровня глюкозы и липидов крови и т.д.) до достижения их целевых значений, а также отказ от табакокурения, устранение гиподинамии и т.д. Конечной точкой наблюдения стало сохранение синусового ритма или регистрация ФП.

**Результаты.** Все больные были распределены на две группы. Первую группу составили 278 (56,85%) больных с неполной коррекцией ФР, во вторую группу вошли 95 (19,43%) — с достигнутыми целевыми значениями всех потенциально модифицируемых ФР формирования ФП. Остальные пациенты, без коррекции ФР, были включены в контрольную группу. По полу, возрасту, коморбидным заболеваниям, ФР развития ФП достоверного различия между группами выявлено не было.

У всех больных первой, второй и контрольной группы в течение первого года наблюдения после включения в исследование частота развития первых эпизодов ФП (пароксизмальной и персистирующей форм) достоверно не различалась и составила 92,68%, 85,29% и 93,54% соответственно. У больных второй группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР на протяжении 2-х лет и более, отношение фактического к прогнозируемому развитию ФП в течение 2-го и 3-го года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно.

**Заключение.** У коморбидных больных с АО и ВПК снижение фактического возникновения ФП, в сравнении

с прогнозируемым, наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых ФР ее развития, достигших целевых значений, при их сохранении в течение 2-х и более лет.

**Ключевые слова:** первичная профилактика фибрилляции предсердий, использование коррекции потенциально модифицируемых факторов риска.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 29.10.2022

Принята: 30.01.2023



**Для цитирования:** Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. Оценка использования комплексной коррекции потенциально модифицируемых предрасполагающих факторов развития первичной фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением и высоким риском ее возникновения. Проспективное исследование. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 37(11): 35-44. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-35-44

## Primary prevention of atrial fibrillation with the correction of its potentially modifiable risk factors in comorbid patients with abdominal obesity for its primary prevention. Prospective study

Olesin A.I.<sup>1</sup>, Konstantinova I.V.<sup>1</sup>, Tyuteleva N.N.<sup>1</sup>, Ivanov V.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> "Elizavetinskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

### AUTHORS

**Alexander I. Olesin**, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Irina V. Konstantinova**, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Natalya N. Tyuteleva**, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Vladimir S. Ivanov**, M.D., Ph.D., head of the Department of Cardiology № 2 of the "Elizavetinskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

**Objective.** To assess the role of the improvement of potentially modifiable risk factors (RF) for the primary development of atrial fibrillation (AF) in comorbid patients with abdominal obesity (AO) and atrial premature complexes (APCs) with high risk of the development of this arrhythmia.

**Materials and methods.** The study included 489 patients with AO and APCs aged from 58 to 72 years ( $67,9 \pm 0,7$  years on average). After the examination, a 3-year prognostic time range for the development of AF was established for all patients. All study participants underwent the correction of potentially modifiable risk factors of AF (body mass, blood pressure, glucose and blood lipid levels, etc.) until target values have been reached, as well as smoking cessation, physical activity, etc. The study endpoint was the sinus rhythm preservation or AF manifestation.

**Results.** All study participants were divided into two groups. Group 1 included 278 (56,85%) patients with insufficient RF correction, group 2 included 95 (19,43%) patients who achieved target values of all potentially modifiable RFs of AF. Patients without RF correction were included into the control group. Studied groups did not differ significantly by sex, age, comorbid diseases, risk factors for the development of AF.

Patients from all groups did not differ significantly by the incidence of AF (paroxysmal and persistent forms) during the first year of follow-up, and had AF in 92.68%, 85.29%

and 93.54% of cases, respectively. Patients from group 2, who maintained the achieved target values of potentially modifiable RFs for 2 years or more, had 57.58% and 14.29% actual and predicted AF development ratio during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> year of observation, respectively.

**Conclusion.** The decrease of actual AF compared to predicted AF was observed only in patients with AO and APCs with complex correction of all potentially modifiable AF RFs who reached RF's target values and maintained them for over 2 years.

**Keywords:** primary prevention of atrial fibrillation, correction of potentially modifiable risk factors for the development of atrial fibrillation, correction of potentially modifiable risk factors as primary prevention of atrial fibrillation.

**Conflict of interests:** None declared.

Received: 29.10.2022

Accepted: 30.01.2023

**For citation:** Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Ivanov V. S. The correction of potentially modifiable risk factors of atrial fibrillation in comorbid patients with abdominal obesity for its primary prevention. Prospective study. International Heart and Vascular Disease Journal. 2023. 37 (11): 35-44. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-35-44

## Список сокращений

АД	— артериальное давление
АО	— абдоминальное ожирение
ВПК	— внеочередные предсердные комплексы
Е/А	— соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы левого желудочка (Е) и предсердной систолы (А)
ИМТ	— индекс массы тела
КДОЛП	— конечный диастолический объем левого предсердия
ОШ	— отношение шансов

ПВДРФП	— потенциально-прогностический временной диапазон развития фибрилляции предсердий
СД	— сахарный диабет
ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФП	— фибрилляция предсердий
ФР	— факторы риска
ЭКГ	— электрокардиограмма
FiP-P	— фильтрованный зубец Р сигнал-усредненной ЭКГ предсердий
Pd	— дисперсия волны Р
PI	— прогностический индекс развития фибрилляции предсердий

## Введение

Совокупность абдоминального ожирения (АО), артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), дислипидемии, гиподинамии характеризуют наличие у пациента высокого потенциального «кардио-метаболического» риска развития различных заболеваний кардиоваскулярной системы, в том числе

фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2]. Основными причинами развития ФП у коморбидных больных с АО можно считать формирование нарушений внутрисердечной гемодинамики, в частности, возникновение дисфункции левого желудочка, дилатации предсердий и т. д., а также — воздействие на миокард профиброгенных медиаторов воспаления (галек-

тина-3, трансформирующего фактора роста В1 и т.д.) в результате увеличения объема эпикардиальной жировой ткани [3–5]. В последние годы, используя модель динамического наблюдения коморбидных больных с АО, включающей анализ параметров сигнал-усредненной ЭКГ, дисперсии зубца P(Pd), количество и характер внеочередных предсердных комплексов (ВПК), были выявлены пациенты с высоким 3-летним риском развития первичной ФП и определением вероятного временного диапазона ее возникновения [5].

Изменение риска развития первичной ФП при проведении коррекции отдельных потенциально модифицируемых факторов ее формирования достаточно хорошо изучено на основании использования различных риск-стратификаций у коморбидных пациентов с АО без регистрации ВПК [6]. Однако влияние комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) возникновения ФП на ее первичное формирование у коморбидных больных с АО и ВПК с учетом потенциально-прогностического временного интервала развития этой аритмии в клинической практике по данным проспективного исследования в литературе не обнаружено.

**Цель исследования** — определить роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых ФР формирования ФП на ее первичное развитие у коморбидных больных с АО и ВПК при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

## Материал и методы

Наблюдалось 489 больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем  $67,9 \pm 0,7$  лет). Количество мужчин и женщин составило 198 (40,49%) и 291 (59,51%) соответственно ( $p > 0,05$ ).

У 415 (84,87%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 328 (67,08%) — СД, у 109 (22,29%) — хроническая обструктивная болезнь легких, у 427 (87,32%) — гиперлипидемия, у 334 (68,30%) — табакокурение, 409 (83,64%) — гиподинамия.

Всем больным после проведения клинико-лабораторного, эхокардиографического обследования, суточного мониторирования ЭКГ, регистрации сигнал-усредненной ЭКГ и т.п. определяли критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка, объемов камер сердца, а также длительности фильтрованного зубца P сигнал-усредненной ЭКГ (FiP-P), Pd, прогностического индекса развития ФП

(PI) описаны ранее [5]. Диагностика АО, индекса массы тела (ИМТ), гиподинамии, функционального класса сердечной недостаточности (6-минутный тест), среднего АД проводилась по общепринятым критериям [1, 2].

На основании анализа предсердных эктопий рассчитывался PI по формуле:

$$PI = (A \div B) \times (C \div N),$$

где PI — прогностический индекс развития ФП, A и B — длительность FiP-P и Pd, определенных по данным сигнал-усредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторирования ЭКГ соответственно (в м/с), C — линейное отклонение скорректированного интервала сцепления белее чем в 20 преждевременных предсердных сокращениях, N — количество внеочередных суправентрикулярных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час [5].

Трехлетний риск возникновения первичной ФП определялся при выявлении  $PI \leq 8$  единиц. В дальнейшем PI оценивался в динамике наблюдения с интервалом 1–3 месяца. При уменьшении значений этого показателя в сравнении с исходными данными и при последующем обследовании, рассчитывался потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП (ПВДРФП) (в месяцах) по формуле:

$$\text{ПВДРФП} = [PI_1 - 0,01] \div [PI_1 - (PI_2, PI_3, \text{ и т. д.})] \times I,$$

где ПВДРФП — потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП,  $PI_1$  — значения PI после первого исследования,  $PI_2$ ,  $PI_3$ , и т.д. — значения  $PI_2$ ,  $PI_3$  соответственно при 2–3 и последующих исследованиях, 0,01 — значения PI, при которых наблюдается развитие спонтанных приступов ФП, I — интервал в месяцах между первым и последующими (2–3 и т.д.) исследованиями [5]. Затем расчетный ПВДРФП сопоставлялся с фактическим развитием ФП.

Критериями включения стали: наличие синусового ритма, выявление  $\geq 100$  ВПК за сутки наблюдения [2, 7], хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП при проведении не менее 4–5 процедур 1–3 суточного мониторирования ЭКГ не реже 1 раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 месяцев, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ( $\geq 54\%$ ) [2, 7], 3-летним риском развития ФП с определением ПВДРФП [5], информированного согласия боль-



ного на проводимое обследование и лечение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Из исследования исключались больные с миокардитами, кардиомиопатиями, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, пороками, различными клиническими формами ишемической болезни сердца, злоупотребляющие алкоголем.

Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП. Целевыми значениями коррекции модифицируемых факторов значились: уменьшение ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и/или окружности талии ≤ 80 см и ≤ 94 см у женщин и мужчин соответственно, АД ≤ 139/89 мм рт.ст., но не ниже 130/80 мм рт.ст. [1], содержания общего холестерина и триглицеридов плазмы крови ≤ 5,2 ммоль/л и ≤ 1,7 ммоль/л соответственно; холестерина липопротеидов низкой плотности плазмы крови ≤ 1,4 ммоль/л; глюкозы крови натощак ≤ 5,8 ммоль/л, увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности плазмы крови ≥ 1,0 ммоль/л у мужчин и ≥ 1,2 ммоль/л у женщин [1]. Всем больным была рекомендовано использование диеты, регулярных аэробных физических нагрузок (продолжительностью 150 минут и более в неделю), отказ от табакокурения, а также для нормализации АД, содержания глюкозы и липидов крови использовались гипотензивные препараты (индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д.), гиполипемические и гиполипидные средства (диета, метформин, эмпаглифлозин, лираглутид, статины и т.д.) [1]. Для устранения ВПК терапия фармакологическими антиаритмическими препаратами не проводилась. При появлении субъективного ощущения предсердной эктопии было рекомендовано использовать седативные средства, препараты калия (комбинация калий аспарагината и магния аспарагината и т.д.).

Оценка эффективности коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП определялась (в баллах) по формуле: К × Д, где К — равен «0» и «1» при отсутствии и неполной коррекции (не достигающих целевых величин) соответственно, «2» — при достижении целевых значений предикторов возникновения этой аритмии (в единицах), Д — длительность сохранения скорректированных ФР после их модификации (в месяцах).

Наблюдение за больными продолжалось до 3-х лет. Регистрация ФП или сохранение синусового ритма стали конечной точкой исследования. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, определение PI, расчет ПВДРФП проводились на синусовом ритме не реже 1 раза в 2–3 месяца,

регистрация ЭКГ — 1 раз в месяц. Контроль ИМТ, окружности талии, АД, глюкозы крови натощак проводился медперсоналом. Регулярный контроль частоты сердечных сокращений и АД пациенты выполняли самостоятельно не реже 2 раз в день, используя, как правило, бытовые тонометры. При выявлении нерегулярности пульса проводилась регистрация ЭКГ на смартфоне или при обращении в офис семейного врача, поликлинику и т.д. [2]. Возникновение ФП было основанием для назначения антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и др.) [2]. При появлении этой аритмии все исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии — через 5–7 периодов полувыведения противоаритмических препаратов, используемых для ее устранения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

### Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ( $M \pm m$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), 95% ДИ средних величин, критерии «t» Стьюдента,  $\chi^2$ , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения  $p < 0,05$ . Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу  $\pm 3\sigma$  (распределение Гаусса), использовалась линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции ( $r$ ) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

### Результаты

После включения в исследование у всех больных наблюдалось уменьшение PI в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении, обусловленное за счет уменьшения продолжительности интервала сцепления ВПК и его вариабельности (ОШ = 8,2), увеличения Pd (ОШ = 6,9) и количества экстрасистол (ОШ = 0,91).

Все больные, в зависимости от степени коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП, были распределены на две группы. Первую группу составили 278 (56,85%) больных с непол-

Таблица 1

## Состояние клинико-инструментальных показателей, ПВДРФП у больных I и II группы при включении в исследование 1

Показатели	Контрольная группа n = 116	I группа n = 278	II группа n = 95
Возраст, годы	66,8 ± 0,63 (58,6–74,5)	65,9 ± 0,36 (59,7–73,6)	65,9 ± 0,8 (57,7–69,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	36,5 ± 0,48 (30,8–43,7)	36,8 ± 0,32 (30,4–42,8)	35,8 ± 0,42 (31,5–39,4)
Окружность талии, см	128,2 ± 1,5 (106–149)	129,8 ± 1,1 (109–151)	130,2 ± 1,9 (105–148)
Глюкоза крови, ммоль/л	9,3 ± 0,4 (6,4–14,4)	9,3 ± 0,26 (6,6–13,8)	8,8 ± 0,8 (6,8–14,9)
Общий холестерин, ммоль/л	7,8 ± 0,1 (6,1–9,8)	8,0 ± 0,1 (6,5–10,9)	8,2 ± 0,2 (6,4–9,9)
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,7 ± 0,2 (3,6–5,9)	4,9 ± 0,1 (3,6–6,1)	4,5 ± 0,2 (3,2–5,6)
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1 ± 0,1 (0,8–1,5)	0,9 ± 0,1 (0,7–1,6)	1,1 ± 0,5 (0,8–1,4)
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 0,1 (1,6–3,5)	2,3 ± 0,1 (1,3–3,6)	2,6 ± 0,2 (1,7–4,4)
Продолжительность регистрации абдоминального ожирения до начала коррекции, годы	39,3 ± 0,8 (29–52)	38,7 ± 0,8 (27–54)	14,1 ± 1,1* (8–20)
Потенциальный временной диапазон возникновения первичной ФП, месяцы	34,6 ± 2,1 (4–59)	35,2 ± 1,3 (6–58)	22,9 ± 1,2 (5–36)

**Примечание.** 1 — вверху  $M \pm m$ , внизу — 95% ДИ средних величин,

\* — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой,  $\diamond$  — II группы в сравнении с I (при  $p < 0,05$ ).

ной их коррекцией, во вторую группу вошло 95 (19,43%) — с достижением целевых значений всех потенциально модифицируемых ФР, в том числе в результате соблюдения диеты, выполнения регулярных аэробных физических нагрузок, отказа от табакокурения. В контрольную группу вошли остальные пациенты без коррекции модифицируемых предикторов ФП.

При включении в исследование у больных второй группы в сравнении с первой и контрольной выявлено статистически достоверно меньшая про-

должительность регистрации АО до начала коррекции, в то время как остальные исследуемые показатели достоверно не различались (табл. 1, 2). Достоверного различия по полу, возрасту, частоте выявления гипертонической болезни, СД, хронической обструктивной болезни легких, табакокурения, гиподинамии у больных между первой и второй группами как между собой, так и в сравнении с контрольной выявлено не было.

У 164 (58,99%), 34 (35,79%), 62 (53,45%) больных первой, второй и контрольной группы соответ-

Таблица 2

Состояние клинико-инструментальных показателей у больных I и II группы при включении в исследование (А) и к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении (Б)<sup>†</sup>

Группы больных	Контрольная группа n = 116		I группа n = 278		II группа n = 95	
	А	Б	А	Б	А	Б
ФВ ЛЖ, %	61,84 ± 0,67 (54–69)	54,01 ± 0,68† (46–62)	61,54 ± 0,32 (55–68)	60,38 ± 0,35 (52–70)	61,47 ± 0,89 (54–68)	68,35 ± 0,91† (59–77)
Е/А, ед	0,95 ± 0,02 (0,71–1,23)	0,78 ± 0,01† (0,61–0,95)	0,94 ± 0,01 (0,75–1,15)	0,96 ± 0,01 (0,84–1,08)	0,94 ± 0,01 (0,74–1,15)	1,07 ± 0,01† (0,92–1,21)
Индекс КДОлп, мл/м <sup>2</sup>	31,78 ± 0,25 (28–33)	37,93 ± 0,57† (31–41)	31,54 ± 0,24 (29–35)	35,84 ± 0,23† (30–39)	31,43 ± 0,25 (28–34)	25,32 ± 0,43† (22–29)
Количество ВПК/ч	374 ± 6 (301–446)	597 ± 22† (324–876)	384 ± 3 (311–467)	376 ± 8 (188–559)	384 ± 11 (297–462)	234 ± 16† (132–307)
Среднее АД, мм рт.ст.	117,1 ± 1,2 (103–131)	108,7 ± 0,9† (97–121)	118,1 ± 0,7 (102–132)	107,8 ± 0,5† (96–119)	118,9 ± 1,4 (104–131)	105,2 ± 1,3† (95–116)
6-минутный тест, метры	436,5 ± 6,7 (365–510)	375,7 ± 5,1† (315–436)	447,9 ± 6,3 (372–516)	442,7 ± 6,7 (368–518)	422,9 ± 7,3 (358–489)	546,5 ± 9,8† (445–648)

**Примечание.** 1 — вверху  $M \pm m$ , внизу — 95% ДИ средних величин

† — статистически значимое различие показателей с исходными данными (при  $p < 0,05$ ).

ственно ПВДРФП составил 6–12 месяцев ( $p > 0,05$ ), у 56 (20,14%), 33 (34,74%), 36 (31,03%) — 13–24 месяцев ( $p > 0,05$ ), а у остальных пациентов этих групп — от 25 до 36 месяцев ( $p > 0,05$ ).

У 94 (33,81%) и 28 (29,47%) больных первой и второй группы сохранение достигнутых показателей сохранялось в течение 12 месяцев, 88 (31,65%) и 29 (30,53%) — 12–23 месяцев, а у остальных пациентов этих групп — более 24 месяцев. Достижение целевых значений потенциально модифицируемых факторов и их сохранение в течение более 2-х лет от начала коррекции коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции в течение менее 15 лет (ОШ = 12,8), выполнением регулярных аэробных физических нагрузок (ОШ = 10,9), соблюдением диеты (ОШ = 8,5), использованием агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) (ОШ = 5,4), эмпаглифлозина (ОШ = 2,4).

У больных контрольной и первой группы соотношение (в%) фактического к прогнозируемому развитию первых эпизодов ФП составило 87,93% и 88,13% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ), в то время как у больных второй группы — 54,74% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). У всех больных первой, второй и контрольной группы в течение первых двух лет наблюдения после включения в исследование частота развития ФП достоверно не различалась (см. табл. 3). У больных второй группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР на протяжении более 1 года, отношение фактического развития ФП к прогнозируемому в течение 2-го и 3-го года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно (см. табл. 3). Летального исхода, развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений у наблюдавшихся больных не отмечалось.

У больных контрольной группы к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении наблюдалось достоверное снижение

ФВ ЛЖ, соотношения Е/А, среднего АД, выполнения 6-минутного теста и статистически значимое увеличение количества ВПК, индекса КДОЛП, а у больных первой группы наблюдалось только значимое снижение среднего АД, то время как остальные показатели в этих группах в сравнении с исходными данными достоверно не изменялись (см. табл. 2). У больных второй группы развитие ФП наблюдалось статистически значимое снижение среднего АД, индекса КДОЛП, количества ВПК, а также достоверное увеличение ФВ ЛЖ, Е/А, 6-минутного теста в сравнении с исходными данными (см. табл. 2).

### Обсуждение

В настоящее время известны различные предикторы развития ФП, такие как: дилатация левого предсердия, снижения ФВ ЛЖ, ухудшения спектра трансмитрального потока, выявление ВПК, патологических значений сигнал-усредненной ЭКГ, Pd и т.д. [8]. Для ранней диагностики ФП всем пациентам, особенно старше 65 лет при выявлении предикторов ее развития или тромбоэмболических осложнений, рекомендуется оценка регулярности пульса по принципу «пульс-скрининг-тест», определяя как пальпаторно, так и путем использования бытовых тонометров с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ на смартфоне или при обращении в медицинские учреждения [2]. Для оценки риска развития первичной ФП у коморбидных пациентов было предложено не менее 25 риск-стратификаций, причем при их использовании точность пятилетнего прогнозирования колебалась в среднем от 20 до 50% [6]. Однако риск-стратификации и предикторы формирования ФП определяют наличие потенциального риска ее развития, но без определения конкретных сроков его реализации. В последние годы появились единичные работы по определению конкретных сроков регистрации ПВДРФП, основанных на модели динамического наблюдения за пациентами [5].

Таблица 3

#### Влияние коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП на развитие первых приступов этой аритмии у больных I и II групп<sup>1</sup>

Продолжительность наблюдения после включения в исследование	Контрольная группа n = 116	I группа n = 278	II группа n = 95
От 6 до 12 месяцев	58/62 (93,54%)	150/164 (92,68%)	29/34 (85,29%)
От 13 до 24 месяцев	29/36 (80,56%)	47/56 (83,93%)	19/33(57,58%)* <sup>o</sup>
От 25 до 36 месяцев	15/18 (83,33%)	48/58 (82,76%)	4/28 (14,29%)* <sup>o</sup>
Всего	102/116 (87,93%)	245/278 (88,13%)	52/95(54,74%)* <sup>o</sup>

**Примечание.** 1 — в числителе фактическое развитие ФП, в знаменателе — прогнозируемый ПВДРФП, % — соотношение фактического к прогнозируемому развитию ФП за период наблюдения; \* — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой, <sup>o</sup> — II группы в сравнении с I (при  $p < 0,05$ ).

Наблюдалось 489 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем —  $67,9 \pm 0,7$  лет).

У пациентов с избыточным ИМТ наблюдается «парадокс ожирения»: у больных с АО отмечается минимальная вероятность летального исхода в результате развития различных кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений [2]. Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

В настоящее время известно, что предсердная эктопия, обусловленная триггерными механизмами, например, задержанной постдеполяризацией, обычно связана с гиперполяризацией клеточных мембран кардиомиоцитов в пределах 60–70 mV, что косвенно отражает потенциально обратимый характер нарушений их функции, причем ее индукция может являться результатом стресса, вегетативного или электролитного дисбаланса и т.д., а после устранения причины, ВПК, как правило, купируются [8]. В большинстве случаев ВПК, обусловленные развитием этими механизмами, расцениваются как суправентрикулярная эктопия с благоприятным прогнозом, обычно не нуждающаяся в использовании антиаритмической терапии, кроме наличия субъективного ощущения экстрасистолии [2, 8]. Между тем, при дальнейшей гиперполяризации мембран миокардиоцитов, например, в пределах 50–60 mV, отмечается локальное замедление распространения возбуждения с явлениями Венкебаха и формированием в этой области однонаправленного блока проведения, приводящего к возникновению устойчивой петли «*re-entry*» и/или эктопического очага. Возникновение этого механизма связано с более глубокими метаболическими нарушениями и/или в результате органического поражения миокарда, например, воспаления [8]. Устойчивая и/или рецидивирующая наджелудочковая экстрасистолия, вызванная этими механизмами, может самостоятельно или опосредованно индуцировать развитие участков миокарда с неравномерной рефрактерностью, вызывая формирование анатомического субстрата в предсердиях, предрасполагающего появлению первичной ФП, а также «предсердной аритмогенной кардиомиопатии» [2, 8–11].

В настоящем исследовании, после определения 3-летнего риска развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, при уменьшении Р1 в динамике наблюдения рассчитывался ПВДРФП не реже 1 раза в 2–3 месяца. Снижение значений Р1 в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении было обусловлено за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК,

увеличения Рd и в меньшей степени — количества экстрасистол, что, вероятно, отражает формирование субстрата ФП [10, 11]. Следует отметить, что низкую вариабельность интервала сцепления ВПК, косвенно подтверждают механизмы «*re-entry*» и/или формирование патологического эктопического очага, а большие значения этого показателя — наличие триггерных механизмов [8, 10, 11].

Согласно полученным данным, у 89,31% развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, несмотря на рекомендации по осуществлению «здорового образа жизни», практически отсутствовала или отмечалась неполная коррекция всех потенциально модифицируемых ФР развития ФП, в то время как у остальных — корригируемые предикторы достигли целевых значений. Сохранение в течение 2-х лет и более достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР возникновения ФП в основном коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции менее 15 лет и в несколько меньшей степени — с выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, соблюдением диеты и использованием гипогликемических препаратов (агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и эмпаглифлозина).

Результаты исследования показали, что при развитии ФП у коморбидных больных с АО и ВПК соотношение (в%) фактического к прогнозируемому развитию первых приступов ФП у пациентов без и с неполной коррекцией ФР развития этой аритмии достоверно не различалось и составило 87,93% и 88,13% случаев соответственно.

В течение первого года наблюдения как у коморбидных больных с АО с сохранением целевых значений потенциально модифицируемых ФР развития ФП, так и у пациентов без или с неполной их коррекцией, частота развития этой аритмии достоверно не различалась, составив 85,29%, 93,54% и 92,68% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР развития ФП на протяжении 2-х лет и более, отношение фактического к прогнозируемому ее возникновению в течение 2-го и 3-го года наблюдения составило 57,58% и 14,29% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК «отсроченный эффект» влияния коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП, проявляющийся в течение 2-го и 3-го года наблюдения после достижения их целевых значений, вероятно, связан, во-первых, с тем, что, по-видимому, ВПК

могли регистрироваться неопределенно долго до включения в исследование, индуцируя возникновение зон миокарда предсердий с дисперсией проводимости и рефрактерности и/или формирование множественных эктопических очагов [7, 9], во-вторых, у пациентов с АО за счет достаточно медленного регрессирования избыточного объема эпикардиальной жировой ткани, в-третьих, в результате пролонгированного эффекта при использовании агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида), эмпаглифлозина, приводящие к уменьшению выделения профиброгенных медиаторов продуктов воспаления эпикардиальной жировой ткани у коморбидных пациентов с СД и АО [4, 12].

Всем пациентам с АО показана комплексная коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП, достигающих целевых значений, а также модификация образа жизни, включающая соблюдение диеты, выполнение регулярных аэробных физических нагрузок, отказ от табакокурения и т.д. Согласно полученным данным, у 12,47% коморбидных больных с АО и ВПК, при выявлении 3-летнего потенциально-прогностического временного интервала возникновения первичной ФП, положительный эффект коррекции потенциально модифицируемых ФР ее развития наблюдался при сохранении целевых значений скорректированных показателей на протяжении 2-х лет и более. Определение объема и характера терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП, у этой категории пациентов, особенно без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых ФР ее развития, является предметом дальнейшего изучения. Возможно, у коморбидных больных с АО и ВПК без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых ФР ФП при выявлении 3-летнего ПВДРФП методом выбора, в качестве первичной профилактики этой аритмии,

может быть использована медикаментозная противоаритмическая терапия [7, 13, 14]. Однако у этих пациентов при длительном приеме антиаритмических препаратов потенциальный риск развития негативных явлений может превышать прогнозируемый положительный результат лечения [7, 14]. С другой стороны, при выявлении 3-летнего ПВДРФП у коморбидных больных с АО и ВПК, с сохранением целевых значений достигнутых потенциально модифицируемых ФР развития ФП, в течение первого года наблюдения, в качестве первичной профилактики ее возникновения, вероятно, показано применение фармакологической противоаритмической терапии, представленной, например, бета-адреноблокаторами, или использование других методов лечения [7, 13]. В дальнейшем, через год, продолжение антиаритмической терапии, при сохранении целевых значений скорректированных показателей, у этих пациентов, по-видимому, зависит от оценки ПВДРФП.

## Заключение

У коморбидных больных с АО, ВПК и 3-летним ПВДРФП снижение возникновения фактического к прогнозируемому развитию первичной ФП наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых ФР ее формирования, при условии сохранения их целевых значений на протяжении 2-х и более лет. Достижение целевых значений потенциально модифицируемых ФР возникновения ФП в основном коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции менее 15 лет и в несколько меньшей степени — с выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, соблюдением диеты.

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

## Литература / References

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N., Bondarenko I. Z. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н., Бондаренко И. З. и соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (1): 5-99). doi: 10.14341/omet12714
2. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O. et al., Elsevier Science. 2018. 5174 p.
3. Druzhilov M. A., Beteleva Yu. E., Druzhilova O. Yu., Andreeva E. S., Kuznetsova T. Yu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):35-39. Russian (Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Дружилова О. Ю., Андреева Е. С., Кузнецова Т. Ю. Роль эпикардиального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):35-39). doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39
4. Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Kolbasnicov S. V., Nilova O. V. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-

325. Russian (Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Колбасников С. В., Нилова О. В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):316–325). doi: 10.14341/omet12614
5. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Vladimir S. Ivanov S. V. Patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: predicting the atrial fibrillation onset. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2): 75-83. Russian (Олесин А.И., Константинова И. В., Иванов В. С. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 75-83). doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83
6. Isakadze N., Pratik B., Sandesara B., Patel R., Baer J., Isiadinso I. et al. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3): 2051-2058. doi:10.4022/jafib.2051
7. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Ivanov V. S. The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 5–13. Russian (Олесин А.И., Константинова И. В., Иванов В. С. Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 5–13). doi 10.24412/2311-1623-2022-34-5-13
8. Nattel P.S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ Res*. 2020;127(1):51-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363
9. Mason F., Pronto J.R.D., Alhussini K., Maask C., Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020; 115(6): 72-78. doi: 10.1007/s00395-020-00827-7
10. Goette A., Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. doi: 10.3390/cells10102605
11. Al-Kaisey A.M., Parameswaran R., Kalman J.M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(3): 113–120. doi: 10.15420/aer.2020.19
12. Ernault A. C., Meijborg V. M.F., Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78:1730–1745. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.037
13. Shamloo A.S., Dagres N., Arya A., Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):99-109. doi: 10.2478/rjim-2018-0045
14. Zheng Y., Xie Z., Li J. et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90-101. doi: 10.1186/s12872-021-01858-1



# Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний

**Акимов А. М., Новосёлов А. В., Лебедев Е. В., Каюмова М. М.**

«Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Акимов Александр Михайлович\***, канд. соц. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний «Тюменского кардиологического научного центра», филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-5152-8460

**Новосёлов Антов Владиславович**, мл. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний «Тюменского кардиологического научного центра», филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-4101-6079

**Лебедев Егор Викторович**, мл. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний «Тюменского кардиологического научного центра», филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-6222-0445

**Каюмова Марина Михайловна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний «Тюменского кардиологического научного центра», филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-5326-119x

Факторы хронического стресса включают в себя: стресс в семье, стресс на работе, неудовлетворенность социальным статусом, социальную изоляцию, бытовые факторы. Анализ литературных источников показал, что факторы хронического стресса взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) посредством хронических физиологических состояний. Хронический стресс относится к неспецифической системной реакции, которая возникает, когда организм стимулируется

есть различными внутренними и внешними негативными факторами в течение длительного времени. Физиологическая реакция на хроническое воздействие стресса давно признана мощным модулятором возникновения атеросклероза. Таким образом, проведенные за последние три десятилетия, научные исследования сформировали доказательную базу о ключевой роли психосоциальных факторов в возникновении и развитии сердечно-сосудистой патологии и показали воз-

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 (982) 910-1778. E-mail: [akimovam@infarkta.net](mailto:akimovam@infarkta.net)

## Обзорные статьи

- 46 Акимов А. М., Новосёлов А. В., Лебедев Е. В., Каюмова М. М.  
Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых ...  
doi: 10.24412/2311-1623-2023-36-45-53

возможность обоснования неконвенционными факторами риска более половины вариативности выявления случаев ССЗ.

**Ключевые слова:** факторы риска, хронический стресс, психосоциальный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые события

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 21.11.2022

Принята: 13.01.2023



**Для цитирования:** Акимов А. М., Новоселов А. В., Лебедев Е. В., Каюмова М. М. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 11(37): 45-53. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-45-53

## Some factors of chronic social stress accompanying the development of cardiovascular diseases

Akimov A.M., Novosyolov A.V., Lebedev E.V., Kayumova M.M.

Tyumen Cardiology Research Center—a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

### AUTHORS

**Alexander M. Akimov**, PhD of Social Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases of the Tyumen Cardiology Research Center—a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Anton V. Novosyolov**, junior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center—a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Egor V. Lebedev**, junior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center—a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Marina M. Kayumova**, M.D., PhD, senior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center—a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Chronic stress factors include family stress, work stress, dissatisfaction with social status, social isolation, and domestic factors. The literature analysis has shown that chronic stress factors are associated with cardiovascular diseases (CVDs) through chronic physiological events. Chronic stress refers to a nonspecific systemic response that occurs when the body is stimulated by various internal and external negative factors over a long period. The physiological response to chronic stress serves as a powerful modulator of atherosclerosis onset. Thus, the scientific studies carried out over the last three decades have formed the evidence base about the key role of psychosocial factors in the development of cardiovascular pathology. Moreover, more than half of the cardiovascular disease cases could be affected by non-conventional risk factors.

**Keywords:** risk factors, chronic stress, psychosocial stress, cardiovascular disease, cardiovascular events

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 21.11.2022

Accepted: 13.01.2023

**For citation:** Akimov A.M., Novoselov A.V., Lebedev E.V., Kayumova M.M. Some factors of chronic social stress associated with the development of cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2023. 11(37). 45-53. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-45-53



## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ОР — относительный риск

ПСФ — психосоциальные факторы  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ФР — факторы риска

## Введение

По современным представлениям, стресс-реактивность является одним из вероятных механизмов воздействия психологического стресса на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В ряде исследований были изучены физиологические параметры, ассоциированные с психическим напряжением — предикторы сердечно-сосудистых исходов [1]. В мета-анализе Chida Y. и соавт. была продемонстрирована взаимосвязь параметров увеличения реактивности и снижения времени восстановления после стресса с негативными сердечно-сосудистыми исходами. Была выявлена сильная корреляционная связь с развитием артериальной гипертензии (АГ) и высокими уровнями толщины интимы-медиа [2]. Gabbay F.H. и соавт. показали, что стресс является предиктором ишемии миокарда при недостаточности кровообращения. Параллельно Gullette E.C. и соавт. установили двукратное увеличение относительного риска (ОР) развития ишемии среди пациентов, страдающих ССЗ, в периоды психоэмоционального напряжения. Также было доказано повышение нерегулярного сердечного ритма в связи со стрессовыми событиями у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [3].

## Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от факторов хронического социального стресса

Ассоциации психосоциального стресса с сердечно-сосудистым риском исследовались в двух кластерах ввиду их различного влияния на сердечно-сосудистые события (ССС): факторами хронического стресса и триггерами (острыми стрессорами) [4]. Триггеры включают в себя: катастрофы, масштабные спортивные события, а также выраженную сексуальную активность [5]. Острый психический стресс несет в себе потенциальные механизмы влияния на физиологию сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя росту развития ИМ, ишемии миокарда, инсульта и аритмий [6–8]. Факторы хронического стресса включают в себя: стрессы в семье и на работе, неудовлетворенность социальным статусом, социальную изоляцию, бытовые факторы [9–15]. Социальная интеграция может иметь особое значение в качестве предиктора риска ССЗ у женщин: с одной стороны,

она может быть изменена, и в то же время являться защитной настолько, насколько усиливает как биологические, так и поведенческие пути устойчивости к стрессу [16]. Факторы хронического стресса взаимосвязаны с ССЗ посредством хронических физиологических состояний [8]. Хронический стресс относится к неспецифической системной реакции, которая возникает, когда организм стимулируется различными внутренними и внешними негативными факторами в течение длительного времени. Физиологическая реакция на хроническое воздействие стресса давно признана мощным модулятором возникновения атеросклероза. Несколько клинико-эпидемиологических исследований показали, что хронический стресс является независимым фактором риска (ФР) ССЗ и повышения заболеваемости и смертности у пациентов с уже существующей ишемической болезнью сердца (ИБС) [17–21]. Одним из возможных механизмов этого процесса является то, что хронический стресс вызывает повреждение эндотелия, непосредственно активируя макрофаги, способствуя образованию пенных клеток и вызывая образование атеросклеротических бляшек. Этот механизм включает множество переменных, включая воспаление, сигнальные пути, метаболизм липидов и функцию эндотелия [22]. Таким образом, проведенные за последние три десятилетия научные исследования сформировали доказательную базу о ключевой роли психосоциальных факторов в возникновении и развитии сердечно-сосудистой патологии и показали возможность обоснования неконвенционными ФР более половины вариативности выявления случаев ССЗ.

## Стресс в семье и на работе по данным эпидемиологических исследований. Гендерный аспект

В эпидемиологических исследованиях семья рассматривается в двух вариантах. Это «нуклеарная» семья, представляющая собой супружескую пару либо пару с детьми, и семья расширенная, включающая в себя и прочих родственников. Исследования показали, что большая семья является протективным фактором по отношению к ИМ. Семья предоставляет ощущение защищенности и безопасности, а также дает экономическую, эмоциональную, социальную

и другие варианты поддержки [12]. Социальная поддержка может играть роль защитной функции, являясь своего рода буфером против трудных жизненных ситуаций. В научной литературе показаны разные формы социальной поддержки, включающие в себя, в том числе, и индекс близких контактов. Накоплены данные о причинной зависимости развития ССЗ и их осложнений от уровней социальной поддержки, среди ряда исследованных физиологических механизмов наиболее востребованными являются нейроэндокринная и иммунологическая модели [23–25]. Lett H.S. и соавт. в одном из самых обширных обзоров, рассматривающих социальную поддержку во взаимосвязи с патологией ССС, показали, что риск развития ССЗ при низком уровне социальной поддержки был в 1,5–2 раза выше как у кардиологических пациентов, так и в общей популяции. При этом из всех форм социальной поддержки наиболее значимым предиктором развития ССЗ и их осложнений послужила материальная (функциональная) поддержка. Финское исследование, напротив, продемонстрировало высокую востребованность эмоциональной поддержки для женщин. На пациентах пожилого и среднего возраста с ИБС было показано, что в кластере с низкой сопротивляемостью, интроверсией и высоким невротизмом женщины были чаще одинокими, имели меньшее количество персонализированных связей и больше проводили времени на работе. При этом, несмотря на попытки преодоления стресса разными способами, в группе с высоким уровнем дистресса через шесть месяцев были установлены высокие уровни депрессии и тревоги [26]. В Стокгольмском проспективном исследовании женского коронарного риска показано, что стресс в межличностных отношениях увеличивает риск развития ИБС среди замужних женщин. Было показано, что у женщин с ИБС имеет место почти трехкратное увеличение риска рецидивов ИБС при высоком уровне стресса в семье. Поскольку в целом женщины в большей степени подвержены стрессу, это позволяет им при столкновении с длительно действующим стрессом использовать и развивать необходимые компенсаторные механизмы с поиском социальной и эмоциональной поддержки. Женщины лучше адаптированы к сильным и продолжительным стрессам, что продемонстрировано во взаимосвязи с не столь значительным ухудшением состояния их здоровья, включая частоту ССЗ.

Рассматривая ролевые взаимоотношения в семье, необходимо отметить, что самым серьезным из всех выраженных стрессов, с которыми приходится сталкиваться в семейной жизни, может стать смерть супруга. Вместе с тем, научные иссле-

дования показали, что в гендерном аспекте вдовство является меньшей травмой для женщин по сравнению с таковым для мужчин. При других равных условиях среди вдовцов смертность оказалась выше на 10%, тогда как у вдов такой зависимости не было выявлено — общая смертность у вдов была незначительно выше по сравнению с замужними женщинами. Первоисточник стресса в ответ на потерю супруга тесно связан с тем, что роль в семье мужчин и женщин различна. Было доказано, что жизнь в браке для женщин менее благоприятна, в связи с чем женщины оказались и менее уязвимыми при потере супружеских связей. Кроме того, овдовевшие женщины меньше тратили времени на быт. В другом исследовании анализировалось качество социальных ролей у лиц обоего пола как предиктора заболеваемости и общей смертности. Было показано, что у женщин, благополучных в семье и на работе, отмечалось снижение заболеваемости и смертности. Для семейных женщин товарищеские отношения с партнером и равенство в принятии решений являлись предикторами общей смертности. Значительного влияния родительской роли у женщин в этом исследовании найдено не было [27]. В исследовании Luecken L.J. и соавт. для оценки биологических и психологических эффектов ролевой перегрузки изучалось влияние семейного и родительского статуса на ежедневную экскрецию катехоламинов и кортизола с мочой в выборке из 109 работающих женщин. Другие меры включали напряжение на работе и дома, а также социальную поддержку. Результаты показали, что работающие женщины с детьми дома, независимо от семейного положения или социальной поддержки, выделяют большее количество кортизола и испытывают более высокий уровень домашнего напряжения [28]. В российском исследовании было показано, что у женщин стресс, связанный с уходом за детьми и другими семейными обязанностями влияет на психическое и физическое благополучие значительно больше, чем стресс на работе [29]. Есть данные, что у женщин хронический стресс в семье, связанный с уходом за тяжело болеющим супругом, также увеличивает риск развития ИБС [30]. Доказана гипотеза, что одним из основных источников дистресса у семейных работающих женщин является ролевой конфликт [31]. Показано, что женщины нивелируют стресс, полученный на работе, выступая как в роли матерей, так и в роли половых партнеров. Вместе с тем, установлено, что психически и физически более здоровыми женщины становятся при выполнении, как правило, большего числа социальных

ролей относительно тех, кто имеет малый ролевой набор. Когда же в семье оба супруга работают полный рабочий день, в структуре их психологического дистресса, складывающегося из роли родителя, служащего и полового партнера, не выявляется каких-либо половых различий, и тогда дистресс у одного супруга индуцирует дистресс у другого. Поэтому предполагается, что для семейных женщин стресс-фактором может служить работа мужа, провоцирующая у женщин стресс в семье [32]. В Ливане у женщин, никогда не бывших замужем, была определена слабая связь между уровнем смертности от сердечно-сосудистых причин и социальным статусом. В отличие от мужской когорты, вдовство у женщин не ассоциировалось с общей смертностью. Авторы объясняют полученные закономерности частым проживанием женщин с детьми и внуками. В то же время, риск сердечно-сосудистых событий существенно увеличивался в группах обоего пола при наличии в семье взрослого замужнего/женатого ребенка [33]. В 5-летнем проспективном наблюдении в рамках исследования MONICA относительный сердечно-сосудистый риск у одиноких женщин был статистически незначимым [34]. В японском исследовании у одиноких женщин 40–79 лет выявлена более высокая общая смертность сравнительно с референсной группой состоящих в браке [35]. В то же время, у незамужних женщин не было выявлено тенденции к повышению сердечно-сосудистого риска сравнительно с женщинами, состоявшими в браке. В целом к настоящему времени сложилась точка зрения, согласно которой стресс в семье у женщин относительно мужчин считается более неблагоприятным прогностическим фактором развития ССЗ [36].

К настоящему времени накоплен значительный материал о сердечно-сосудистых рисках и неблагоприятных прогнозах у женщин в результате воздействия стресса на рабочем месте [27, 37, 38, 39]. В качестве возможных характеристик в научной литературе обсуждаются следующие значимые стрессовые факторы на работе. Это ощущение обделенности, несправедливости из-за недостаточно высокого социального статуса, кадровые перестановки, невозможность влияния на административные решения. Кроме того, это высокая конкуренция в рабочем коллективе, а также превышение расходов над доходами работающих. Описана гипертония на рабочем месте, что представляется вариантом стресс-индуцированной АГ. К такой гиперреактивности женщины оказались склонными меньше, чем мужчины. Эти различия усугублялись при повышении уровня эстрогенов у женщин (на-

пример, при нахождении в фазе менструального цикла) из-за специфического стресс-протективного действия эстрогенов [39–41]. Относительно женщин установлены ассоциации стрессового напряжения на работе с низкой самооценкой здоровья и психическими расстройствами [42, 43]. По данным финского исследования, проведенного среди работающих женщин г. Хельсинки, была показана связь между психосоциальными условиями труда и симптомами стенокардии у женщин — усталость от работы была тесно связана с симптомами стенокардии. Метаанализ, проведенный Eller N.H. и соавт., установил количественную взаимозависимость между развитием ИБС и ассоциированными с работой ПСФ. Авторы сделали выводы о повышении риска развития ИБС при наличии высоких психологических требований на работе и низкой социальной поддержки. Другие исследования, связанные со стрессом на рабочем месте, также прогнозировали высокий сердечно-сосудистый риск [11, 44].

Большое разнообразие методов измерения стресса и нагрузки на работе в научной литературе вносили объективные затруднения в сравнительный анализ воздействия профессионального стресса на сердечно-сосудистые риски. В связи с этим, по поводу исследований стресса на работе и его влияния на риск сердечно-сосудистой смерти исследователи сконцентрировались на двух определенных моделях, в отношении которых не вызывает сомнений связь с развитием ССЗ. В 80-е годы XX века была продемонстрирована модель рабочей нагрузки «Job strain model» Karasek/Theorell, которая представляла собой кластер высокого психоэмоционального напряжения на работе при нивелировании возможностей принятия самостоятельных решений. В соответствии с моделью, наиболее высокому риску были подвержены работники, которым предъявлялись повышенные требования без права принимать решения, то есть в «рискогенные» группы попали преимущественно женщины. К этой уязвимой группе, испытывающей воздействие контроля как от подчиненных, так и от управляющих, относились медицинские сестры, официанты, руководители среднего звена [22]. В дальнейшем было доказано, что Job strain model прогнозирует повторные сердечно-сосудистые события у лиц, перенесших острый ИМ и вернувшихся к работе. Marmot M.G. и соавт. показали, что впервые возникшая ИБС чаще выявляется у лиц с минимальными возможностями контроля на работе, причем у женщин-служащих низшего звена риск развития ИБС был в 1,5 раза выше, чем

у женщин-руководителей. Анализ кросс-секционных исследований показал, что у обследованных в рамках Job strain model чаще выявляются конвенционные ФР ССЗ [45].

В проспективном когортном исследовании была изучена связь между работой во время беременности и гипертонией, вызванной беременностью. Связь с занятостью не объяснялась другими ФР, такими как: физическая нагрузка, продолжительность рабочего дня, работой по дому и уходом за детьми. Гестационная гипертензия была связана с низкой широтой принятия решений и низкой сложностью работы среди женщин, занимающих должности с низким статусом. Стремление перейти из низкого в более высокий социальный статус также, как правило, вызывает хронический социальный стресс [46]. По данным Dressler W.W., риск развития АГ был выше при высокой психоэмоциональной нагрузке, связанной с амбициями к продвижению по службе. По результатам другого исследования, успехи на службе у работающих женщин явились предиктором для снижения рисков общей смертности [27].

Существенно меньше исследований, касающихся женских популяций, проводилось в рамках другой теоретической модели Siegrist J. — «несоответствие усилий — награда», однако именно эта модель определила высокие риски развития ИБС у женщин. Модель демонстрирует увеличение кардиоваскулярного риска при комбинации высокого уровня нагрузки на рабочем месте с низким уровнем заработной платы [47]. В последующие десятилетия модель неоднократно тестировалась посредством анализа как одномоментных, так и когортных кросс-секционных исследований. Siegrist J. предлагает тестирование модели по параметрам внешнего и внутреннего кластеров измерений. Внешний кластер измеряется по показателям роста требований на рабочем месте и показателям вознаграждения. Согласно внутреннему кластеру, проводится измерение противостояния стрессу на рабочем месте, поскольку он состоит из способов адаптации к стрессу, включая в себя и компонент возможности получения удовлетворения от работы. Для женщин ситуационный (внешний) блок, определяемый продвижением по иерархической лестнице и властью, играет значительно меньшую роль. В то же время оказалось, что психологическая адаптация (внутренний кластер) для женщин играет существенную роль в определении кардио-

васкулярных рисков [48]. В исследовании, проведенном в Финляндии, были обследованы служащие (в том числе, более 200 женщин) без ССЗ в анамнезе. Изучалось влияние дисбаланса между затраченным трудом и вознаграждением, который при продолжительности наблюдения более 25-ти лет прогнозировал высокий риск кардиоваскулярной смерти. Были выявлены ассоциации между однонаправленным повышением нагрузки на работе и общего холестерина плазмы за 5-летний период наблюдения [49]. Опубликованы исследования, совмещающие независимое влияние на кардиоваскулярные риски обеих моделей [50]. К таким относятся проспективные исследования на популяции британских служащих, касающиеся четырехкратного превышения риска кардиоваскулярной смерти при низких уровнях социальной поддержки и служебного ранга. Между тем, закономерности были получены лишь для мужской когорты.

Большой кластер исследований изучения стресса на работе связан с воздействием на развитие кардиоваскулярной патологии ночной и сменной работы у женщин. Взаимосвязь со сменной работой развития ССЗ на 7% у женщин установлена в датском исследовании. Исследователи также связывают с ночной и сменной работой развитие АГ и дислиппротеидемии, что в комбинации с поведенческими ФР ССЗ повышает кардиоваскулярные риски заболеваемости и смертности. Таким образом, получены убедительные данные, показывающие, что психоэмоциональное напряжение на работе отрицательно воздействует на сердечно-сосудистое здоровье у женщин.

## Заключение

Следовательно, исследования последних лет оказались сконцентрированными на изучении новых взаимосвязей, демонстрирующих ассоциации психосоциальных факторов риска ССЗ не только с позиции возможного снижения кардиоваскулярных рисков, но и поиска новых технологий превентивного вмешательства. В то же время, востребованность таких исследований в связи с неизменно высокими уровнями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире и в России очевидна и позиционируется ведущими кардиологами и эпидемиологами.

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

## Литература/References

1. Nagibina Yu.V., Kubareva M.I., Knyazeva D.S. Gender characteristics of medical and social indicators of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;1(20):12–20. Russian (Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;1(20):12–20). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2425
2. Okereke O., Manson J.E. Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease Risk: An Opportunity in Women's Health. *Circulation Research*. 2017;120(12):1855–1856. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311113
3. Akimova E.V., Kayumova M.M., Bessonova M.I. Psychosocial risk factors for the development of cardiovascular diseases in female populations from the perspective of anxiety research. *Preventive medicine*. 2022;25(7):100–105. Russian (Акимова Е.В., Каюмова М.М., Бессонова М.И. Психосоциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях с позиции исследований тревоги. *Профилактическая медицина*. 2022;25(7):100–105). doi: 10.17116/profmed202225071100
4. Chida Y., Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53:936–946. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.044
5. Chinnaiyan K. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531–535. doi: 10.1097/HCO.0000000000000649
6. Pänkäläinen M., Kerola T., Kampman O. et al. Pessimism and risk of death from coronary heart disease among middle-aged and older Finns: an eleven-year follow-up study. *BMC Publ. Health*. 2016;16:1124. doi: 10.1186/s12889-016-3764-8
7. Smaardijk V.R., Maas A.H.E.M., Lodder P. et al. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2020;302:21–29. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.014
8. Kotova M.B., Rozanov V.B., Ivanova E.I. Relationship between professional burnout of teachers and their attitude to their health and healthy lifestyle. *Preventive medicine*. 2018;21(5):83–94. Russian (Котова М.Б., Розанов В.Б., Иванова Е.И. Взаимосвязь между профессиональным выгоранием учителей и их отношением к своему здоровью и здоровому образу жизни. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):83–94).
9. Tillmann T., Pikhart H., Peasey A. et al. Psychosocial and socioeconomic determinants of cardiovascular mortality in Eastern Europe: A multicentre prospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(12):e1002459. doi: 10.1371/journal.pmed.1002459
10. Latyshevskaya N.I., Shkarin V.V., Belyaeva A.V., Davydenko L.A. Gender differences in the prevalence of behavioral factors and psycho-emotional status among teachers of pre-retirement and retirement age at a medical university. *Preventive medicine*. 2021;3(24):30–36. Russian (Латышевская Н.И., Шкарин В.В., Беляева А.В., Давыденко Л.А. Гендерные различия в распространенности поведенческих факторов и психоэмоционального статуса у преподавателей предпенсионного и пенсионного возраста медицинского вуза. *Профилактическая медицина*. 2021;3(24):30–36). doi: 10.17116/profmed20212403130
11. Hagger-Johnson G., Sabia S., Nabi H. et al. Low conscientiousness and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality over 17 years: Whitehall II cohort study. *J. Psychosom. Res*. 2012;73:98–103. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.05.007
12. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F. et al. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuro endocrine immunology-Based. *Front Immunol*. 2018;9:20–31. doi: 10.3389/fimmu.2018.02031
13. Harmsen P., Berglund G., Larsson O. et al. Stroke registration in Goteborg, Sweden, 1970–1975. Incidence and fatality rates. *Acta Med. Scand*. 1979;206:337–344. doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb13524.x
14. Giannarelli C., Rodriguez D.T., Zafar M.U. et al. Susceptibility to chronic social stress increases plaque progression, vulnerability and platelet activation. *Thromb. Haemost*. 2017;117(4):816–818. doi: 10.1160/TH16-10-0817
15. Masafi S., Saadat S.H., Tehranchi K. et al. Effect of Stress, Depression and Type D Personality on Immune System in the Incidence of Coronary Artery Disease. *Open Access Maced. J. Med. Sci*. 2018;6(8):1533–1544. doi: 10.3889/oamjms.2018.217
16. Karasek R., Baker D., Marxer F. et al. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am. J. Public Health*. 1981;71:694–705. doi: 10.2105/ajph.71.7.694
17. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Kursakov A.A. et al. Stress, anxiety and depressive states in patients of primary health care practice in 30 cities of Russia. *Mental disorders in general medicine*. 2018;3-4:14–20. Russian (Погосова Н.В., Бойцов С.А., Курсаков А.А. и др. Стресс, тревожные и депрессивные состояния у пациентов первичной медико-санитарной практики в 30 городах России. *Психические расстройства в общей медицине*. 2018;3-4:14–20).
18. Zipursky R.T., Press M.C., Srikanthan P. et al. Relation of Stress Hormones (Urinary Catecholamines/Cortisol) to Coronary Artery Calcium in Men Versus Women (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am. J. Cardiol*. 2017;119(12):1963–1971. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.025
19. O'Donnell M., Xavier D., Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the

- 52 Акимов А. М., Новосёлов А. В., Лебедев Е. В., Каюмова М. М. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых ... doi: 10.24412/2311-1623-2023-36-45-53
- 
- INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376:112–123. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60834–3
20. Lagraauw H. M., Kuiper J., Bot I. et al. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain Behav. Immun*. 2015;50:18–30. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.007
21. Kim M. H., Mazenga A. C., Yu X. et al. Factors associated with burnout amongst healthcare workers providing HIV care in Malawi. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222638. doi: 10.1371/journal.pone.0222638
22. Pogosova G. V., Boytsov S. A., Oganov R. G. et al. Clinical and epidemiological program for the study of psychosocial risk factors in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COMETA): first results of a Russian multicenter study. *Cardiology*. 2019;8:54–63. Russian (Погосова Г. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2019;8:54–63). doi: 10.18087/cardio.2018.9.10171
23. Tanaka A., Shipley M. J., Welch C. A. et al. Socioeconomic inequality in recovery from poor physical and mental health in mid-life and early old age: prospective Whitehall II cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(11.4):309–313. doi: 10.1136/jech-2017–209584
24. Belyalov F. I. *Psychosomatics*. M.: GEOTAR-Media, 2019. 360 p. Russian (Беялов Ф. И. *Психосоматика*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 360 с.).
25. Kim Y. H., Kim S. R., Kim Y. O. et al. Influence of Type D personality on job stress and job satisfaction in clinical nurses: the mediating effects of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction. *J. Adv. Nurs*. 2017;73(4):905–916. doi: 10.1111/jan.13177
26. Gafarov V. V., Gromova E. A., Panov D. O., Gagulin I. V. The prevalence of psychosocial factors in the female population aged 25–64 years and their relationship with arterial hypertension. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(3):143–148. Russian (Гафаров В. В., Громова Е. А., Панов Д. О., Гагулин И. В. Распространенность психосоциальных факторов в женской популяции 25–64 лет и их связь с артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3):143–148).
27. Gafarov V. V., Pak V. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V. *Psychology of public health in Russia*. Novosibirsk: SO RAMS. 2002. 360 p. Russian (Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. *Психология здоровья населения в России*. Новосибирск: СО РАМН. 2002. 360 с.).
28. Luecken E. J., Suarez E. C., Kuhn C. M. et al. Stress in working women: the impact of marital status and having children in the home on neurohormone production and household stress. *Psychosom. Med*. 1997;59(4):352–359. doi: 10.1097 / 00006842–199707000–00003
29. Britov A. N. Modern problems of prevention of cardiovascular diseases. *Immediate Cardiology*. 1996;3:18–22 Russian (Бритов А. Н. Современные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Непосредственная кардиология*. 1996;3:18–22).
30. Lee S., Colditz G. A., Berkman L. F. et al. Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S. women: a prospective study. *Am J Prev Med*. 2003;24:113–119. doi: 10.1016/s0749–3797(02)00582–2
31. Macintyre S., Hunt K., Smeeth H. Gender differences in health: are things really as simple as they seem? *Social Science and Medicine*. 1996;42(4):617–624. doi: 10.1016/0277–9536(95)00335–5
32. Kaplan G. A., Keil J. E., Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation*. 1993;88(4):1973–1998. doi: 10.1161/01.cir.88.4.1973
33. Sibai A. M., Yount K. M., Fletcher A. Marital status, intergenerational co-residence and cardiovascular and all-cause mortality among middle-aged and older men and women during wartime in Beirut: gains and liabilities. *Soc Sci Med*. 2007;64(1):64–76. doi: 10.1016/j.socscimed.2006.08.006
34. Baumann A., Filipiak B., Stieber J., Löwel H. Family status and social integration as predictors of mortality: a 5-year follow-up study of 55- to 74-year-old men and women in the Augsburg area. *Z Gerontol Geriatr*. 1998;31(3):184–192. doi: 10.1007/s003910050033
35. Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M. et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2007;69(6):509–513. doi: 10.1097/PSY.0b013e3180f62357
36. Von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly*. 2012;20:142:w13502. doi: 10.4414/smw.2012.13502.
37. Arrebola-Moreno M., Petrova D., Garrido D. et al. Psychosocial markers of pre-hospital decision delay and psychological distress in acute coronary syndrome patients. *Br J Health Psychol*. 2020;25(2 suppl);305–323. doi: 10.1111/bjhp.12408
38. Meyer T., Buss U., Herrmann-Lingen C. Mental s cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom. Med*. 2010;72:9–15. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0
39. Smith P. J., Blumenthal J. A., Babyak M. A. et al. Ventricular ectopy: impact of self-reported stress after myocardial infarction. *Am. Heart J*. 2007;153:133–139. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.016
40. Akimov A. M., Gakova E. I., Kayumova M. M. et al. Family stress in young people in a gender aspect. *Doctor*. 2019;12(30):60–62. Russian (Акимов А. М., Гакова Е. И., Каюмова М. М. и др. Стресс в семье у лиц молодого возраста в гендерном аспекте. *Врач*. 2019;12(30):60–62). doi: 10.29296/25877305–2019–12–16



41. Akimov A. M., Gafarov V. V., Bessonova M. I., Kayumova M. M., Gakova E. I., Lebedev E. V., Akimova E. V. Associations of the prevalence of hostility and stress at work in an open urban population. *Preventive Medicine*. 2022;25(6):61–67. Russian (Акимов А. М., Гафаров В. В., Бессонова М. И., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Лебедев Е. В., Акимова Е. В. Ассоциации распространенности враждебности и стресса на работе в открытой городской популяции. *Профилактическая медицина*. 2022. 25(6):61–67). doi: 10.17116/profmed20222506161
42. Belyalov F. I. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. *Therapeutich archive*. 2017;8:104–109. Russian (Беялов Ф. И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;8:104–109). doi: 10.17116/terarkh20168812116–119
43. Walters T. E., Wick K., Tan G. et al. Psychological Distress and Suicidal Ideation in Patients With Atrial Fibrillation: Prevalence and Response to Management Strategy. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(18):e005502. doi: 1161/JAHA.117.005502
44. Abbas J., Aqeel M., Abbas J. et al. The moderating role of social support for marital adjustment, depression, anxiety, and stress: Evidence from Pakistani working and nonworking women. *J Affect Disord*. 2019;244:231–238. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.071
45. Jencinson C. M., Madeley R. J., Mitchell J. R., Turner I. D. The influence of psychological factors on survival after myocardial infarction. *Public Health*. 1993;107:305–317. doi: 10.1016/s0033–3506(05)80122–2
46. Landsbergis P. A., Hatch M. C. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology*. 1996;7(4):346–351. doi: 10.1097 / 00001648-70000-00002
47. Siegrist J., Peter R., Cremer P., Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated in middle-aged men. *J. Intern. Med*. 1997;242(2):149–256. doi: 10.1046/j.1365–2796.1997.00167.x
48. Eller N. H., Netterstrøm B., Gyntelberg F. et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol. Rev*. 2009;17(2):83–97. doi: 10.1097/CRD.0b013e318198c8e9
49. Kivimäki M., Leino P., Luukkonen R. et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ*. 2002;325(7369):857–862. doi: 10.1136/bmj.325.7369.857
50. Sahoo S., Padhy S., Padhee B. et al. Role of personality in cardiovascular diseases: An issue that needs to be focused too. *Indian Heart J*. 2018;3:471–477. doi: 10.1016/j.ihj.2018.11.003

# Распространённость и особенности дислипидемии в различных популяциях с учетом расово-этнической, половой и возрастной принадлежности

Мамадумаров М. А.

ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Мамадумаров Мумиджон Ахмеджанович\***, врач-кардиолог, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан, ORCID: 0000-0002-4396-5473

Нарастающее количество сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в развитых, так и в большинстве развивающихся стран подчеркивает важность эпидемиологических исследований, посвященных изучению факторов риска (ФР) кардиоваскулярных заболеваний и их корреляции, в том числе и дислипидемии. Данные, полученные из международных рандомизированных клинических исследований, свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня холестерина не только с атеросклерозом, но и с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. В основе этих взаимосвязей лежат: изменения липидного обмена, увеличение концентрации свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и другие механизмы. Гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, будучи значимыми независимыми ФР кардиоваскулярных заболеваний, проявляют, тем не менее, более слабую ассоциативную связь по сравнению с гиперхолестеринемией, а возможности их медикаментозной коррекции для улучшения прогноза имеют менее яркий характер. На распространенность дислипидемии влияет множество факторов, в том числе принадлежность к определенной расово-этнической группе с определенным образом жизни, генетическими и культурными различиями.

Одни и те же факторы риска ССЗ могут иметь разные гендерные особенности. В статье обсуждаются возрастные особенности распространенности дислипидемии и механизмы нарушений метаболизма холестерина с учетом процессов старения. Представлены данные научных исследований по изучению распространенности и особенностей дислипидемии с учетом расово-этнической, половой и возрастной принадлежности.

**Ключевые слова:** дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, расовые/этнические, возрастные и половые различия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 29.10.2022

Принята: 24.01.2023



**Для цитирования:** Мамадумаров М. А. Распространённость и особенности дислипидемии в различных популяциях с учетом расово-этнической, половой и возрастной принадлежности. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(37): 54-62. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-54-62.





## Prevalence and features of dyslipidemia in different populations depending on race/ethnicity, gender and age

Mamadumarov M.A.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan.

### AUTHOR

**Mumijon A. Mamadumarov**, MD, cardiologist of the Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan.

The increasing number of cardiovascular diseases (CVDs) in both developed and in the majority of developing countries emphasizes the importance of epidemiological research on cardiovascular disease risk factors (RFs) and their relationship, including dyslipidemia. Evidence from international randomized clinical trials suggests that elevated cholesterol levels are associated not only with atherosclerosis, but also with other chronic non-infectious diseases. These relationships are based on changes in lipid metabolism, increased concentration of free fatty acids, insulin resistance, and other mechanisms. Hypertriglyceridemia and decreased high-density lipoprotein cholesterol, being significant independent RFs of cardiovascular diseases, nevertheless show a weaker association compared to hypercholesterolemia, and the possibilities of their pharmacological correction are less bright. Many factors influence the prevalence of dyslipidemia, including certain racial-ethnic group with certain lifestyle, genetic and cultural differences. The same CVD risk factors may differ in males and females. The

article discusses the age-related aspects of dyslipidemia prevalence and mechanisms of cholesterol metabolism disorders with a regard to aging processes. We present the data of scientific research on the prevalence and characteristics of dyslipidemia considering race/ethnicity, gender and age.

**Keywords:** dyslipidemia, cardiovascular disease; racial/ethnic, age and gender differences.

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 29.10.2022

Accepted: 24.01.2023

**For citation:** Mamadumarov M.A. Prevalence and features of dyslipidemia in different populations with regard to race/ethnicity, sex and age. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(37): 54-62. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-54-62.

### Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия  
АД — артериальное давление  
КБС — коронарная болезнь сердца  
ОХС — общий холестерин  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ — триглицериды

ФР — факторы риска  
ХС — холестерин  
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности  
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

### Введение

Дислипидемия является установленным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может быть определена как повышенный уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) или сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке [1, 2]. Эти нарушения липидов плазмы могут быть первичными, возникающими из-за взаимодействия генетической предрасположенности и ФР окружающей среды, или вторичными, возникающими в результате других заболеваний (например, диабета, гипотиреоза и нефротическо-

го синдрома) [3, 4]. ХС ЛПНП считается основным модифицируемым ФР частоты ревазуляризации, ишемических инсультов, атеротромботического процесса и смерти от ССЗ [5–7]. Важность роли ХС ЛПНП подтверждается многочисленными исследованиями, в том числе клиническими испытаниями ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9 (PCSK9), которые увеличивают экспрессию рецептора ХС ЛПНП на гепатоцитах, а также клиренс ХС ЛПНП печенью [8, 9]. Известно, что повышенный уровень холестерина (ХС) (гиперхолестеринемия), особенно ХС ЛПНП, способствует процессу атеросклероза, приводя к отложению ХС и жирных кислот на артериальной стенке, в то время как ХС ЛПВП

обычно считается защитным фактором [1]. Однако, в то время как De Freitas E. и соавторы сообщили, что низкий уровень ХС ЛПВП является ФР развития ССЗ у лиц пожилого возраста [10], систематический обзор и метаанализ, проведенный Briel M. и соавторами, показали, что повышенный уровень ХС ЛПВП не был связан со снижением риска ССЗ или смертности от них [11]. В отчете Национального исследования здоровья и питания (NHANES) за период с 2003 по 2006 гг. указано, что 53% (105,3 млн) взрослых в США имеют как минимум одно нарушение липидного обмена: 27% (53,5 млн) имеют высокий уровень ХС ЛПНП, 23% (46,4 млн) обладают низким уровнем ХС ЛПВП, а у 30% (58,9 млн) был выявлен высокий уровень ТГ. Кроме того, 21% (42,0 млн) взрослых в США имеют смешанную дислипидемию, определяемую как наличие высокого уровня ХС ЛПНП в сочетании по крайней мере с одним другим нарушением липидного обмена [12]. Результаты взаимосвязи между риском ССЗ и их осложнениями с дислипидемией должны учитывать различные факторы, которые могут определять степень интенсивности развития атеросклеротического процесса, что может определять возможность использования препаратов с кардио- и вазопротективными возможностями. Stromwell W. и соавт. скорректировали свои данные по возрасту, полу, САД, курению и по приему гиполипидемических препаратов [13], а Van den Berg M. и соавт. — с поправкой на возраст, пол, ИМТ, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет и прием гиполипидемических средств [14]. Рядом исследований было установлено, что повышенный уровень ТГ увеличивает риск ССЗ у мужчин в большей степени, чем у женщин, хотя роль ТГ в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и формировании атеросклероза до сих пор не ясна. Тем не менее, это может быть связано с содержанием ХС в липопротеинах, богатых ТГ, а не с ролью самих частиц ТГ [15].

### **Расово-этнические, половые и возрастные особенности распространённости дислипидемии**

Одним из важнейших факторов, определяющих распространённость дислипидемии, является принадлежность к определенным расово-этническим группам. По данным Pu J. и соавт. существуют значительные расово-этнические различия в распространённости дислипидемии, уровне смертности, связанные с дислипидемией, а также в ответе на прием гиполипидемических средств [16]. По данным Frank A. и соавт. в расово-этнических группах была выявлена значительная гетерогенность в характере распространённости дислипидемии,

ее связи со смертностью от коронарной болезни сердца (КБС) и инсульта, а также ответа на прием гиполипидемических средств [17]. Эти различия в дислипидемии дают важную информацию, которая может частично объяснить различия в бремени ССЗ, наблюдаемым в разных расово-этнических подгруппах, что очень важно и необходимо для руководства усилиями по профилактике, скринингу и лечению сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. Так, по данным Frank A. и соавт. среди всех расово-этнических групп индийцы азиатского происхождения, филиппинцы и латиноамериканцы подвергаются наибольшему повышенному риску развития и прогрессирования дислипидемии, что согласуется с более высокими показателями смертности от КБС в этих когортах. По мнению авторов, именно этим группам риска следует уделять больше внимания в целях своевременного выявления и лечения дислипидемии [17].

Различия в уровне смертности от КБС были обнаружены американскими учеными между расово-этническими группами. По данным Enas E. и соавт. в США показатели смертности от КБС были самыми высокими среди чернокожих, промежуточные — среди белых и латиноамериканцев и самые низкие — в некоторых азиатских подгруппах [18]. Несмотря на то, что азиатские подгруппы традиционно называют «образцовым меньшинством», непропорционально высокое бремя смертности от КБС и инсульта было продемонстрировано Ye J. и соавт. и в этих когортах обследованных лиц, таких как азиатские индийцы, филиппинцы и японцы [19]. В отношении таких ФР образа жизни как нездоровое питание, ожирение и отсутствие физической активности также существуют расово-этнические различия. Согласно Национальному опросу о состоянии здоровья (NHIS) за 2008–2010 гг., азиатские взрослые с меньшей вероятностью будут курить или страдать ожирением [20]. Интересным является тот факт, что как вегетарианцы, так и невегетарианцы в Индии имеют более высокую распространённость заболеваний коронарных артерий, считающихся «индийским парадоксом» [18, 21]. Взрослые чернокожие в США чаще были физически неактивны, страдали ожирением и недосыпали. Латиноамериканцы с меньшей вероятностью, чем взрослые неиспаноязычного происхождения, курили сигареты, недосыпали, но с большей вероятностью были неактивны в плане аэробных упражнений и досуга, направленного на укрепление мышц [22]. Иммиграция и аккультурация оказывают глубокое влияние на образ жизни как латиноамериканцев, так и азиатов в США [23]. Так в исследовании Ni-Hon-San был показан повы-

шенный уровень смертности от КБС и снижение частоты инсультов среди американских мужчин японского происхождения по сравнению с показателями в Японии, что свидетельствует о дифференциальном влиянии аккультурации на западный образ жизни [24].

Данные NHANES за 2013 г. показали, что уровень распространенности высокого уровня ХС ЛПНП был самым высоким среди мексиканских мужчин (40%) и женщин (30%), за которыми следовали чернокожие мужчины неиспаноязычного происхождения (33%) и женщины (31%). Белые мужчины неиспаноязычного происхождения (30%) и женщины (29%) имели самую низкую распространенность высокого уровня ХС ЛПНП среди 3 расовых/этнических групп [25].

В трех городах Канады было проведено исследование (SHARE) оценки здоровья и риска для здоровья в этнических группах. В этом исследовании была изучена распространенность ФР КБС в многонациональной когорте, где было обнаружено, что выходцы из Южной Азии, в основном азиатские индийцы, имели более высокий уровень ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с европейцами и китайцами [26].

По уровню ХС ЛПВП были получены неоднозначные данные. Согласно NHANES за 2013 г., у 20% чернокожих мужчин и 10% чернокожих женщин был обнаружен низкий уровень ХС ЛПВП (менее 40 мг/дл как у мужчин, так и у женщин), что было ниже показателей распространенности среди неиспаноязычных белых мужчин (33%) и женщин (12%). Также было продемонстрировано, что американские мужчины и женщины мексиканского происхождения имели более высокую распространенность низкого уровня ХС ЛПВП (34% и 15%, соответственно) по сравнению с неиспаноязычными белыми [23]. Согласно данным NHANES с 2011 по 2012 гг., 25% американских мужчин азиатского происхождения и 5% американских женщин азиатского происхождения имели низкий уровень ХС ЛПВП. Азиатские индийские мужчины (53%) и женщины (55%) имели самую высокую распространенность низкого уровня ХС ЛПВП среди подгрупп американцев азиатского происхождения; их распространенность также была выше, чем у американских мужчин мексиканского происхождения (48%) и женщин (51%), у неиспаноязычных чернокожих мужчин (34%) и женщин (40%), а также у неиспаноязычных белых мужчин (36%) и женщин (31%) [17]. Точно так же данные исследования SHARE показали, что у жителей Южной Азии, включая азиатских индийцев, была повы-

шенная распространенность низкого уровня ХС ЛПВП по сравнению с европейцами и китайцами [26]. Индийцы имеют не только низкий уровень ХС ЛПВП, но и провоспалительные мелкие плотные дисфункциональные частицы ХС ЛПВП. По мнению Radhika G. и соавт. предрасположенность выходцев из Южной Азии к более низким уровням ХС ЛПВП объясняется более высокой распространенностью инсулинорезистентности и связанных с ней метаболическими аномалиями, которые могут быть следствием сочетания генетической предрасположенности, отсутствия физической активности и высокого содержания углеводов в повседневной диете [27].

Весьма интересными были результаты исследований по изучению распространенности гипертриглицеридемии. Данные NHANES с 1999 по 2008 гг. показали, что 35% американцев мексиканского происхождения имели высокий уровень ТГ, за ними следовали 33% белых нелатиноамериканцев и 16% чернокожих неиспаноязычного происхождения [28]. Данные клинической когорты в Северной Калифорнии с 2008 по 2011 годы показали, что филиппинские мужчины (60%) и мексиканские женщины (45%) имели самую высокую распространенность высокого уровня ТГ по сравнению с мексиканскими мужчинами (56%) и филиппинскими женщинами (42%), азиатскими индийскими мужчинами (55%) и женщинами (37%), неиспаноязычными белыми мужчинами (43%) и женщинами (28%), а также неиспаноязычными чернокожими мужчинами (30%) и женщинами (18%) [17]. Данные исследования SHARE показали, что жители из Южной Азии имели самую высокую распространенность высокого уровня ТГ [26]. В многоэтническом исследовании атеросклероза (MESA) Goff D. и соавт. обнаружили, что этнические различия были существенно смягчены за счет коррективы доступа к медицинскому обслуживанию [29].

Рассматривая половые различия распространенности дислипидемии следует отметить, что по данным Heidari S. и соавт. риск ССЗ у мужчин увеличивается после 40 лет, у женщин этот риск развивается на 7–10 лет позже [30]. До второй половины XX века женщины не включались в экспериментальные исследования, поэтому большая часть современных знаний об основных заболеваниях, влияющих на здоровье населения, исходит из исследований, проведенных исключительно у мужчин, причем их результаты также применялись и к женщинам [31]. Фактические данные современного состояния профилактической кардиологии указывают на то, что предоставление медицин-

ских услуг и результаты по-прежнему различаются между женщинами и мужчинами. Особую тревогу вызывают выводы о том, что женщины с таким же уровнем риска ССЗ, как и мужчины, реже получают лечение или профилактические рекомендации [32].

Несмотря на то, что ССЗ являются основной причиной смерти женщин, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему воспринимаются как мужская патология [33]. Мужской пол может быть фактором дислипидемии, что может быть вызвано чрезмерным накоплением жира, значительным повышением артериального давления (АД) и недостатком физических упражнений, хотя мужчины составляют основную рабочую силу в обществе. Кроме того, выбор мужского образа жизни с наличием курения и употребления алкоголя связан с дислипидемией, в то время как эстроген женского организма оказывает определенное защитное действие на уровень липидов [34]. Хотя женщины и мужчины, как правило, имеют одни и те же факторы ССЗ, но они имеют разные эффекты в зависимости от пола. Например, у женщин метаболический синдром является наиболее важным фактором развития КБС в молодом возрасте; курение чаще вызывает КБС у женщин, чем у мужчин; а артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия у женщин развиваются позже, но также хуже контролируются [35]. Плохой контроль дислипидемии у представителей обоих полов может быть связан, с одной стороны, с ограничениями прогностической способности шкалы SCORE для выявления ССЗ, а с другой стороны, с клинической инертностью, определяемой Phillips L. и соавт. как «неспособность врачей начать или усилить лечение, когда оно было показано» [36]. Впоследствии этот термин был переформулирован как терапевтическая инерция. В некоторых исследованиях сообщается о низком контроле ХС ЛПНП у всех пациентов, но особенно у женщин, что свидетельствует о менее интенсивном лечении дислипидемии у женщин, то есть о большей терапевтической инерции в этой группе. При проведении исследования ESCARVAL-GENERO было обследовано 58 970 пациентов из них 27 311 (46,3%) мужчин и 31 659 (53,7%) женщин с фактором ССЗ, но без ССЗ (КБС или цереброваскулярных заболеваний), которые посещали обычные медицинские учреждения первичной медико-санитарной помощи в период с 2008 по 2012 гг. У большинства обследованных (81,9%, n = 48 300) была диагностирована дислипидемия, или было назначено лечение этой патологии, а у 18,1% (n = 10 670) были изменены уровни липидов, и они не были

ни диагностированы, не лечились, что свидетельствует о диагностической инерции. Этот результат был выше у женщин (20,1%, n = 6358), чем у мужчин (15,8%, n = 4312, p < 0,001). Эти различия могут быть связаны с гендерными стереотипами, которые относятся к набору навязанных и в большей степени предполагаемых представлений о характеристиках, отношениях и способностях женщин и мужчин [23].

Кроме того, женщины реже получают интенсификацию лечения или достигают оптимального эффекта лечения. Когда эти различия систематически приводят к гендерному неравенству, связанному с устоявшимися ролями и стереотипами, это может быть определяющим фактором различий в результатах в отношении здоровья. В 2018 году Aggarwal et al. пришли к выводу, что факторы КБС должны быть стратифицированы по полу [7]. Несмотря на то, что недавние исследования показывают пагубность гендерных предубеждений с точки зрения диагностической задержки и ошибок у женщин, при этом ни одно исследование не оценивало различия в применении диагностических критериев дислипидемии между мужчинами и женщинами. Заболеваемость КБС у женщин в менопаузе в 3–4 раза ниже, чем у мужчин [37]. После менопаузы из-за потери сосудорасширяющего свойства эстрогенов и повышения симпатической активности риск КБС увеличивается и аналогичен таковому у мужчин [38]. Факторы, уникальными для женщин, являются использование оральные контрацептивы, менопауза, заместительная гормональная терапия, гестационная АГ и диабет. Ожирение и метаболический синдром также чаще встречаются у женщин [39].

Возрастные особенности распространенности дислипидемии, КБС и ее осложнений изучались во многих исследованиях [1]. Уровни ХС в плазме и уровни ХС ЛПНП одинаковы у обоих полов в младенчестве и подростковом возрасте. Уровни ХС ЛПНП прогрессивно увеличиваются как у мужчин, так и у женщин после 20-ти лет, но быстрее у мужчин. Размер частиц ХС ЛПНП уменьшается с возрастом у мужчин, в то время как у женщин он остается стабильным до наступления менопаузы, после чего становится меньше [40]. Исторически установлено, что пожилой возраст является наиболее разрушительным фактором дислипидемии. Как поперечные, так и лонгитудинальные исследования показали, что концентрации ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были положительно связаны с возрастом, в то время как значительная отрицательная связь — с концентрациями ХС ЛПВП [41]. Так, китайские

ученые изучили возрастные аспекты дислипидемии у городских жителей юго-западных регионов Китая. По данным Huang C. и соавт. распространенность дислипидемии с возрастом у мужчин снижается и увеличивается у женщин. Высокая концентрация ТГ выявлялась у мужчин, где она достигала наибольшего значения у участников 45–54 лет по сравнению с лицами 35–44 лет, а затем снижалась у лиц 55–64 и 65–79 лет. У женщин распространенность гипертриглицеридемии увеличивалась с возрастом. Высокий уровень ОХС у мужчин не претерпевал значительных изменений с возрастом, в то время как у женщин гиперхолестеринемия увеличивалась с возрастом. Распространенность высокого уровня ХС ЛПНП у мужчин увеличивалась с возрастом, достигая самого высокого уровня у участников в возрасте 55–64 лет, а затем снижалась. У женщин распространенность высокого уровня ХС ЛПНП колебалась с возрастом. Распространенность низкого уровня ХС ЛПВП у мужчин была самой высокой среди участников в возрасте 35–44 лет, а затем этот показатель снижался. Среди женщин существенных изменений со стороны ХС ЛПВП с возрастом не происходило [42]. Этот результат согласовывался с другими исследованиями, что может быть связано с изменениями уровня эстрогенов у женщин до и после менопаузы [43, 44].

Процесс старения связан с увеличением как ОХС, так и ХС ЛПНП. Ericsson S. и соавт. сообщают об увеличении ОХС с 4,8 ммоль/л у молодых (20–39 лет), до 5,14 ммоль/л — в среднем возрасте (40–59 лет) и до 5,44 ммоль/л — у пожилых (60–80 лет) здоровых скандинавских добровольцев [45]. Кроме того, по мнению Abbott R. и соавт. уровень ХС ЛПНП увеличивался с возрастом от 3,37 ммоль/л у молодых до 3,76 ммоль/л — у лиц среднего возраста и до 4,05 ммоль/л — у лиц пожилого возраста. Кроме того, уровень ХС липопротеинов очень низкой плотности либо остается стабильным, либо увеличивается с возрастом, в то время как уровень ХС ЛПВП, по-видимому, не зависит от процесса старения [2].

Интересные данные ассоциации возрастных особенностей распространенности дислипидемии с учетом уровня образования были получены Cho S. и соавт. У лиц с высшим образованием во всех возрастных группах распространенность дислипидемии была сравнительно ниже, чем в когорте с низким уровнем образования. Распространенность гиперхолестеринемии достигла своего апогея в группе 50–59 лет независимо от уровня образования, а затем снижалась в самой старшей груп-

пе. При этом до пятой декады увеличение ХС чаще встречалось в группе с низким уровнем образования, причем ее распространенность была выше у лиц с высоким уровнем образования после 50-ти лет. Распространенность гипертриглицеридемии и гипоальфалипотеинемии была неизменно выше в группе с низким уровнем образования во всех возрастных группах. Интересно, что у женщин на четвертом десятилетии распространенность гиперхолестеринемии была ниже, чем на третьем десятилетии, как в группах с низким (11,8% против 15,8%), так и с высоким (14,9% против 18,6%) образованием. Важным является тот факт, что при нарастании с возрастом уровня ХС ЛПНП в группе лиц с высоким уровнем образования, данный показатель дислипидемии у лиц с низким уровнем образования показал снижение распространенности с 10,4% в возрасте 50–59 лет до 5,7% в группе обследуемых 60–64 лет [5,7%] [50].

По данным лабораторных исследований 63 606 различных пациентов, проведенных в Словении в период с 2008 по 2019 гг., Markovič R. и соавт. выявили увеличение доли пациентов с высоким уровнем ОХС в возрастные группы 55–59 лет, который затем снижался. Доля пациентов с уровнем глюкозы выше нормы увеличивалась до возрастной группы 75–79 лет, а затем начинала снижаться [41]. Это снижение, по мнению авторов, не означает, что пациенты стали здоровее, но указывает на то, что выживаемость пациентов зависит от уровня глюкозы и липидов. Доля пациентов мужского пола с повышенным уровнем ОХС и ХС ЛПНП начала снижаться в возрасте от 45 до 49 лет. У женщин это снижение наблюдалось спустя десятилетие (возрастная группа 55–59 лет). Доля пациентов мужского пола с нормальным уровнем ХС ЛПВП в сыворотке была значительно ниже, чем доля пациентов женского пола с нормальным уровнем ХС ЛПВП в сыворотке во всех возрастных группах. Важным является тот факт, что средний уровень ОХС повышался более резко, чем уровень глюкозы, и достиг пика в возрастной группе 50–59 лет. В этой возрастной группе средний уровень ХС в сыворотке начал снижаться, в то время как средний уровень глюкозы в сыворотке продолжал расти до возрастной группы 70–79 лет. После этого как средний уровень ОХС в сыворотке, так и уровень глюкозы начинали снижаться. С возрастом женщины характеризовались более низким уровнем глюкозы, но более высоким уровнем ОХС, чем у мужчин. Следовательно, женщины достигали самых высоких уровней ХС в сыворотке на десять лет позже, чем мужчины, причем средний

уровень ОХС в сыворотке крови никогда не возвращался к норме у женщин, а оставался повышенным. Результаты лабораторных исследований показывают, что пиковая доля пациентов с повышенным уровнем ХС в сыворотке крови предшествовала пиковой доле пациентов с повышенным уровнем глюкозы примерно на 20 лет.

По данным Gobal F. и Mehta J. в возрасте от 50 до 60 лет (мужчины) и от 60 до 70 лет (женщины) уровни ХС ЛПНП в сыворотке остаются на плато. Женщины имеют более низкие уровни ОХС, чем мужчины, на протяжении всей жизни, но уровни резко увеличиваются после менопаузы и выше, чем у мужчин в возрасте старше 60-ти лет [47]. Кроме того, Mari A. и соавт. отмечают у женщин более высокий уровень ХС ЛПНП, а у мужчин — более высокий ТГ [48]. Что касается половых и возрастных значений уровней ХС ЛПВП в сыворотке крови, у пациентов женского пола было обнаружено более высокое содержание ХС ЛПВП в сыворотке по сравнению с пациентами мужского пола независимо от возраста [32]. По мнению Markovič R. и соавт. на снижение доли населения с аномальными уровнями липидов и/или глюкозы может влиять прием лекарств, а в более старшем возрасте — смертность [41].

Рассматривая патогенетические механизмы возрастных изменений распространенности дислипидемии, следует отметить, что с возрастом могут наблюдаться нарушения метаболизма ХС. К ним относятся: снижение клиренса ХС ЛПНП; потенциальное увеличение абсорбции ХС; снижение синтеза желчных кислот; снижение

модификации бактериальной желчной кислоты. По мнению Morgan A. и соавт., связанное с возрастом нарушение регуляции метаболизма ХС и накопление ХС ЛПНП, сопряжено с изменениями нескольких ключевых механизмов, включая абсорбцию ХС, клиренс ХС ЛПНП, синтез желчных кислот и последующую бактериальную модификацию кишечника. С возрастом в микрофлоре кишечника происходят некоторые изменения, в том числе снижение количества и видового разнообразия *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Следовательно, возможно, что возрастное снижение численности этих видов бактерий снижает деконъюгацию желчных кислот и, в свою очередь, снижает превращение ХС в желчные кислоты. Это может сыграть роль в накоплении ХС с возрастом [49].

## Заключение

Таким образом, исследования, посвященные изучению роли определенных подтипов дислипидемии и других ФР необходимо продолжать, так как это позволит объяснить более высокий риск ССЗ в определенных группах обследуемых лиц с учетом расовой/этнической, половой и возрастной принадлежности, а также позволит клиницистам персонализировано давать рекомендации по профилактике и лечению дислипидемии.

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

## Литература/Reference

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. Russian [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и соавторы. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство. 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
2. Abbott R., Garrison R., Wilson P. et al. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. Arteriosclerosis. 1983;3(3):260–72. doi: 10.1161/01.atv.3.3.260.
3. Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. The relationship of hypertriglyceridemia and types of left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2019; 91(6): 93–99. Russian [Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и ти-
- пов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2019; 91(6): 93–99]. doi: 10.26442/00403660.2019.06.000047
4. Polupanov A.G., Rakhimzhanov Z.R., Dzhumagulova A.S. and others. The development of vascular lesions of the brain of atherosclerotic genesis. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2012. № 1. pp. 054–060. Russian [Полупанов А.Г., Райимжанов З.Р., Джумагулова А.С. и др. Развитие сосудистых поражений головного мозга атеросклеротического генеза. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 1. С. 054–060].
5. Benjamin E., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139:56–528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
6. Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Goals and possibilities of combined lipid-lowering therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia.

- Consilium Medicum. 2020; 22(9): 46–51. Russian [Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Юсупов Ф. А. Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией. *Consilium Medicum*. 2020; 22(9): 46–51]. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200459
7. Aggarwal N., Patel H., Mehta L. et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease. *Advances, Obstacles, and Next Steps*. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018;11:e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
8. Ridker P. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):607–617. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61009-6
9. Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, Buscaglia A, Porto I, Barra F, Ferrero S, Brunelli C, Rosa GM. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb;21(3):353–363. doi: 10.1080/14656566.2019.1702970.
10. De Freitas E., Brandão A., Pozzan R. et al. Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(2):217–22. doi: 10.1016/j.archger.2010.03.022
11. Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92. doi: 10.1136/bmj.b92
12. Toth P., Potter D., Ming E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):325–30. doi: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
13. Cromwell W., Otvos J., Keyes M. et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study—Implications for LDL Management. *J Clin Lipidol*. 2007;1(6):583–92. doi: 10.1016/j.jacl.2007.10.001
14. Van den Berg M., van der Graaf Y., de Borst G. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Triglycerides, and Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Patients With Manifest Arterial Disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(6):804–810. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.048
15. Nordestgaard B., Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626–635. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
16. Pu J., Romanelli R., Zhao B. et al. Dyslipidemia in Special Ethnic Populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Mar;45(1):205–16. doi: 10.1016/j.ecl.2015.09.013
17. Frank A., Zhao B., Jose P. et al. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):570–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005757
18. Enas EA. Clinical implications: dyslipidemia in the Asian Indian population. 2002. <https://southasianheartcenter.org/docs/AAPImonograph.pdf>
19. Ye J., Rust G., Baltrus P., Daniels E. Cardiovascular risk factors among Asian Americans: results from a National Health Survey. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):718–23. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.022
20. Schoenborn C., Adams P., Peregoy J. Health behaviors of adults: United States, 2008–2010. *Vital Health Stat* 10. 2013;257:1–184.
21. Katulanda P., Dissanayake H., De Silva S. et al. Prevalence, patterns, and associations of dyslipidemia among Sri Lanka diabetes and cardiovascular study in 2005–2006. *J Clin Lipidol*. 2018;13:447–454. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.006
22. Roth G., Abate D., Abate K. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
23. Soriano-Maldonado C., Lopez-Pineda A., Orozco-Beltran D. et al. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12419. doi: 10.3390/ijerph182312419
24. Adachi H, Fukumoto Y. History of cardiovascular epidemiology in Japan. *J Cardiol*. 2023 Feb;81(2):196–201. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.021.
25. Statistical fact sheet 2013 update: high blood cholesterol & other lipids. 2013. [www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm\\_319586.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319586.pdf)
26. Anand S., Yusuf S., Vuksan V. et al. Differences in risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the study of health assessment and risk in ethnic groups (SHARE). *Indian Heart J*. 2000;52(7 Suppl):S35–43. PMID: 11339439.
27. Radhika G., Ganesan A., Sathya R. et al. Dietary carbohydrates, glycemic load and serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations among South Indian adults. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(3):413–20. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602951
28. Miller M., Stone N., Ballantyne C. et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 May 24;123(20):2292–333. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
29. Goff D.Jr, Bertoni A., Kramer H. et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552737
30. Heidari S., Babor T., De Castro P., Tort S., Curno S. Equidad según sexo y de género en la investigación: justificación de las guías SAGER y recomendaciones para su uso [Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use]. *Gac Sanit*. 2019;33(2):203–210. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.04.003
31. Gu Q., Burt V.L., Paulose-Ram R., Dillon C.F. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data

- 62 Мамадумаров М. А.  
Распространённость и особенности дислипидемии в различных популяциях...  
doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-54-62
- 

- from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *Am. J. Hypertens.* 2008;21:789–798. doi: 10.1038/ajh.2008.185
32. Garcia M., Mulvagh S., Merz C. et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ. Res.* 2016;118:1273–1293. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307547
33. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
34. Reddy Kilim S., Chandala S.. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. *J Clin Diagn Res.* [2013] 7:1596–8. doi: 10.7860/JCDR/2013/6162.3234
35. Ruiz-Cantero M., Blasco-Blasco M., Chilet-Rosell E., Peiró A. Gender bias in therapeutic effort: from research to health care. *Farm Hosp.* 2020;44(3):109–113. English. doi: 10.7399/fh.11394
36. Phillips L., Branch W., Cook C. et al. Clinical inertia. *Ann. Intern. Med.* 2001;135:825–834. doi: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012
37. Mosca L., Banka C., Benjamin E. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115(11):1481–501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181546
38. Mucha L., Stephenson J., Morandi N., Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med.* 2006 Dec;3(4):279–91. doi: 10.1016/s1550-8579(06)80216-0
39. Pavanello C., Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: What do physicians need to know? *Clinical Lipidology.* 2015;10(6):499–512. doi: 10.2217/clp.15.39
40. Kreisberg R., Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med.* 1987 Jan 26;82(1B):54–60. doi: 10.1016/0002-9343(87)90272-5
41. Markovic R., Grubelnic V., Vošner H. et al. Age-Related Changes in Lipid and Glucose Levels Associated with Drug Use and Mortality: An Observational Study. *J Pers Med.* 2022;12(2):280. doi:10.3390/jpm12020280
42. Huang C, Zhang WQ, Tang WW, et al. Prevalence and related factors of dyslipidemia among urban adults aged 35 to 79 years in Southwestern China. *Sci Rep.* 2021;11(1):17579. Published 2021 Sep 2. doi:10.1038/s41598-021-96864-w
43. Pan L., Yang Z., Wu Y. et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China. *Atherosclerosis.* 2016;248:2–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006
44. Wu J., Duan X., Li L. et al. Dyslipidemia in Shanghai, China. *Prev. Med.* 2010;51:412–415. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.08.013
45. Ericsson S., Eriksson M., Vitols S. et al. Influence of age on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. *J Clin Investig.* 1991;87:591–596. doi:10.1172/JCI115034
46. Cho S., Lee H., Shim J. et al. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):12. doi:10.1186/s12944-020-1189-y
47. Gopal F., Mehta J. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2010;4:375–383. doi: 10.1177/1753944710385048
48. Mari A., Tura A., Gastaldelli A., Ferrannini E. Assessing Insulin Secretion by Modeling in Multiple-Meal Tests Role of Potentiation. *Diabetes.* 2002;51:221–226. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S221
49. Morgan A., Mooney K., Wilkinson S. et al. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. *Ageing Res Rev.* 2016;27:108–124. doi: 10.1016/j.arr.2016.03.008



## Правила для авторов

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

Редакция: декабрь, 2021 г.

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

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

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

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

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских пуб-

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

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

### **I. Виды рукописей, которые принимает журнал.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**6. Оформление литературных ссылок.** Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для ав-

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

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

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

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

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

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

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

**3. Информация о конфликте интересов/финансировании.**

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

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

**5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.**

**Пример оформления:**

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

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

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

Пример оформления:

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

Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Концевая А. В.<sup>1</sup>, Константинов В. В.<sup>1</sup>, Артамонова Г. В.<sup>2</sup>, Гатагонова Т. М.<sup>3</sup>,...

<sup>1</sup> ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

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

<sup>3</sup> ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;..., Россия.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами
- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

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

**Резюме с ключевыми словами** — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выде-

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

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

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

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

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

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

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

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

**Текст** — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

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

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

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

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

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

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

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

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

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных

( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ; Me;  $M_0$ ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, §, ||, ¶, #, \*\*, †† и т. д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

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

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

#### V. Оформление списка литературы.

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

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

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

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

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и название журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык)**. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

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

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

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

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

#### Примеры оформления ссылок:

*Цитирование статьи:*

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet*. 2008;372:1201–09. doi:[10.0000/0000-0000](https://doi.org/10.0000/0000-0000).

*Русскоязычные источники с транслитерацией:*

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

*Цитирование книги:*

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нерв-

ная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 р. 200. ISBN 0000-0000.

*Цитирование главы в книге:*

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

*Цитирование главы русскоязычной книги:*

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

*Цитирование Web-ссылки:*

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

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

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

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

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

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

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том чис-

ле на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

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

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

### **VIII. Порядок рецензирования рукописей**

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

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

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

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

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

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

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

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо

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

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

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

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

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

### **IX. Порядок публикации рукописей**

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

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для пуб-

ликации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

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

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

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

### **X. После публикации в журнале**

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

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

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

### **XI. Отзыв или исправление статей**

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

**Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:**

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





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

- она является плагиатом;
- описывает неэтичные исследования.

**Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:**

- они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;
- имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;
- они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;
- ведётся расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно коротком времени.

**Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:**

- небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);
- список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

**В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:**

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

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

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

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

**Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитиро-**

**вания на сайте Электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)**

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

#### **XIV. Контактные данные**

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

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

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

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

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

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

#### **Подготовка статей**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Авторские права**

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

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

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

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

### **Приватность**

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

ISSN: 2311–1623 (Print)

ISSN: 2311–1631 (Online)



ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

## «КАРДИОПРОГРЕСС»

*знание, наблюдение, движение*



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

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

Официальный вебсайт Фонда: [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: [inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия