



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

## International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



---

Генетические детерминанты  
гипертриглицеридемии  
и кардиометаболические риски

---

Ассоциация агрессивности  
с клинико-  
инструментальными  
показателями и риском  
смерти у пациентов  
с ИБС, перенесших  
чрескожные коронарные  
вмешательства

---

Вторичная  
гиперлипидемия:  
определение, фенотипы  
и индуцирующие факторы

---

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

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



«Международный журнал сердца и со-  
судистых заболеваний» является научно-  
практическим рецензируемым медицин-  
ским журналом для специалистов в обла-  
сти кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные  
рубрики: оригинальные научные статьи,  
обзоры, клинические руководства и реко-  
мендации, 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 автор-  
ских 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 Artyeva, 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 Vulić, Босния и Герцеговина

Митченко Е. И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, 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

#### **КОРРЕКТОР**

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)

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих науч-  
ных 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 сосуди-  
стых заболеваний является официальным  
изданием фонда «Кардиопрогресс»

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 9, № 32, декабрь 2021

## Содержание

**Обращение главного редактора** ..... 3

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Корнеева Е. В., Воевода М. И., Семаев С. Е., Максимов В. Н.*  
**Генетические детерминанты гипертриглицеридемии  
и кардиометаболические риски** ..... 4

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Касумова Ф. Н., Мехдиев С. Х.*  
**Особенности гормонального гомеостаза у женщин  
с ИБС в различные физиологически значимые периоды  
жизни по данным клинико-эпидемиологического  
исследования** ..... 12

*Марданов Б. У., Мосолова Е. С.*  
**Структурно-функциональные особенности миокарда  
у больных ишемической болезнью сердца и сахарным  
диабетом 2 типа** ..... 20

*Берстнева С. В., Урясьев О. М., Соловьева А. В., Дубинина И. И.,  
Фалетрова С. В.*  
**Кардиоренальные взаимоотношения при сахарном  
диабете 2 типа в сочетании с гипофункцией  
щитовидной железы** ..... 27

*Пушкарев Г. С., Мацкеплишвили С. Т., Бутов Д. И., Кузнецов В. А.*  
**Ассоциация агрессивности с клинико-  
инструментальными показателями и риском смерти  
у пациентов с ИБС, перенесших чрескожные  
коронарные вмешательства** ..... 36

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Маль Г. С., Смахтина А. М.*  
**Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и  
индуцирующие факторы** ..... 43

**Правила для авторов** ..... 52

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 9, Number 32, December 2021

## Contents

<b>Editor's welcome</b> .....	3
<b>LEADING ARTICLE</b>	
<i>Korneeva E. V., Voevoda M. I., Semaev S. E., Maximov V. N.</i> <b>Genetic determinants of hypertriglyceridemia and cardiometabolic risks</b> .....	4
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
<i>Kasumova F. N., Mehdiev S. H.</i> <b>The features of the hormone homeostasis in women with coronary artery disease at various stages of physiological development according to clinical and epidemiological research</b> .....	12
<i>Mardanov B. U., Mosolova E. S.</i> <b>Changes in myocardial structure and function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus</b> .....	20
<i>Berstneva S. V., Uryasyev O. M., Solovyeva A. V., Dubinina I. I., Faletrova S. V.</i> <b>Cardiorenal connections in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism</b> .....	27
<i>Pushkarev G. S., Matskeplishvili S. T., Butov D. I., Kuznetsov V. A.</i> <b>The association between aggressiveness, clinico-instrumental features and the mortality risk in patients with CAD after percutaneous coronary intervention</b> .....	36
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
<i>Mal G. S., Smakhtina A. M.</i> <b>Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes, and inducing factors</b> .....	43
<b>Guidelines for authors</b> .....	52

**International Heart and Vascular  
Disease Journal**  
Journal of the Cardioprogress  
Foundation

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 Artyeva, 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



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Перед Вами очередной, тридцать второй номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовые, оригинальные и обзорные статьи.

Раздел «Передовая статья» открывает оригинальная работа коллег из Сибири, посвященная изучению сочетанного влияния генетических ассоциаций на развитие гипертриглицеридемии как фактора развития кардиометаболических рисков среди молодых жителей Севера. В исследование было включено 883 молодых человека, которые были разделены в группы с метаболическим синдромом, а также в контрольную группу. В ходе исследования была выявлена высокая распространенность гипертриглицеридемии в когорте лиц молодого возраста. Гипертриглицеридемия чаще ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK и гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE. Авторы пришли к выводу, что определение генетических предикторов гипертриглицеридемии позволит своевременно выявлять лиц с повышенным кардиометаболическим риском.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены четыре статьи. В статье, подготовленной авторами из Азербайджана, изучены особенности гормонального гомеостаза у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в различные физиологически значимые периоды жизни. Выявленные изменения гормонального гомеостаза у женщин фертильного и климактерического возраста подтверждают гипотезу о том, что гормональные сдвиги могут рассматриваться как дополнительные факторы риска ИБС и использованы для выявления предикторов её развития. Во второй статье оценивались структурно-функциональные особенности миокарда у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИБС без СД. Согласно полученным результатам, у пациентов с ИБС и СД преобладает гипертрофия левого желудочка, гипокинез отдельных сегментов миокарда и стеноз дистальных сегментов коронарных артерий. В следующей оригинальной статье изучены кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) при СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом. Сочетание первичного гипотиреоза и СД 2 типа способствует увеличению факторов риска, частоты кардиоваскулярной патологии и ХБП. Наибольшая выраженность кардиоренальных взаимоотношений выявлена при нормоальбуминурической форме ХБП. В четвертой статье проанализированы ассоциации показателя агрессивности с клинико-инструментальными параметрами у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также влияние агрессивности на риск смерти в течение одного года после оперативного вмешательства. В ходе исследования было продемонстрировано, что связь показателя агрессивности имеет гендерные особенности и независимо ассоциирована с тяжестью хронической сердечной недостаточности. При этом увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение одного года после операции.

В разделе «Обзорные статьи» рассматриваются современные представления о фенотипах вторичных дислипидемий и их причинах. В частности, представлены особенности нарушений липидного обмена при отдельных соматических заболеваниях.

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»

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-05-11

# Генетические детерминанты гипертриглицеридемии и кардиометаболические риски

Корнеева Е. В.<sup>1</sup>, Воевода М. И.<sup>2</sup>, Семаев С. Е.<sup>2</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

## Авторы

**Корнеева Елена Викторовна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

**Воевода Михаил Иванович**, д-р мед. наук, проф., академик РАН, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Семаев Сергей Евгеньевич**, мл. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Максимов Владимир Николаевич**, д-р мед. наук, доцент, зав. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Цель** — оценка сочетанного влияния генетических ассоциаций на развитие гипертриглицеридемии как фактора развития кардиометаболических рисков среди молодых жителей Севера.

**Материалы и методы.** За период 2015–2020 гг. обследовано 883 молодых человека, из них — 749 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 134 человека без проявления МС. Проведено: антропометрическое обследование, исследование липидного и углеводного обменов, измерение АД. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ). Изучены полиморфизмы генов: rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена ITGA2B, rs7903146 гена TCF7L2, rs1799752 гена ACE.

**Результаты.** Распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных составила 66,6%, при этом среди пациентов с МС — 78,1%. Гипертриглицеридемия распространена чаще среди некоренного населения, преимущественно среди некоренных сельских жительниц (83,2%). Выявлены высокие уровни триглицеридов у 56,2% обследованных пациентов. Чаще гипертриглицеридемия ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK (ОШ — 1,676, 95% ДИ 1,268–2,214,  $p=0,142$ ), гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE (52,2%) (ОШ 0,54, 95% ДИ 0,571–0,997,  $p=0,142$ ). При сочетании абдоминального ожирения с гипертриглицеридемией чаще наблюдали межгенное взаимодействие гетерозиготных генотипов ID гена ACE, ITGA2B, гомозиготных генотипов CC генов

*TCF7L2 и MTHFR, гетерозиготного генотипа TG гена CSK (47,4%), наиболее распространенное среди женского населения села (31,7%) и коренных жительниц (22,3%).*

**Заключение.** Выявлена высокая распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных молодых людей. У большинства пациентов с MS гипертриглицеридемия чаще ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK и гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE. Определение генетических предикторов гипертриглицеридемии позволит своевременно выявлять лиц с повышенным кардиометаболическим риском.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, метаболический синдром, полиморфизм генов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 29.07.2021

Принята: 14.09.2021

## Genetic determinants of hypertriglyceridemia and cardiometabolic risks

Korneeva E. V.<sup>1</sup>, Voevoda M. I.<sup>2</sup>, Semaev S. E.<sup>2</sup>, Maximov V. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia.

<sup>2</sup> The Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### Authors

**Elena V. Korneeva**, Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine of the Surgut State University, Surgut, Russia.

**Mikhail I. Voevoda**, doctor of medical science, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

**Sergey E. Semaev**, junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics of Internal Diseases of the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

**Vladimir N. Maximov**, doctor of medical science, docent, head of the Laboratory of Molecular Genetics of Internal Diseases of the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### Summary

**Objective.** To assess the combined effect of genetic associations on the development of hypertriglyceridemia as the risk factor for the development of cardiometabolic complications among young residents of the North.

**Materials and methods.** The study included 883 young participants who were examined between 2015 and 2020—749 patients had metabolic syndrome (MS), 134—had no symptoms of MS. All the participants underwent anthropometric investigation, studies of lipid and carbohydrate metabolism, blood pressure (BP) monitoring. Using phenol-chloroform extraction genomic DNA was extracted from the peripheral blood of each individual. Gene polymorphism was assessed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) test. The following polymorphisms were studied: rs1378942 of the CSK gene, rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene, ITGA2B, rs7903146 of the TCF7L2 gene, rs1799752 of the ACE gene.

**Results.** The prevalence of hypertriglyceridemia among all participants was 66.6%, and 78.1% among participants with MS. Hypertriglyceridemia was more common among the non-indigenous population, mainly among non-indigenous rural women (83.2%). High levels of triglycerides were revealed in 56.2% of the examined patients. More often hypertriglyceridemia was associated with heterozygous variants of the TG single nucleotide polymorphism rs1378942 of the CSK gene (50.7%) [OR—1.676, 95% CI 1.268–2.214, p=0.142] and heterozygous variant rs1799752 of the ACE gene (52.2%) [OR 0.54, 95% CI 0.571–0.997, p=0.142]. Patients with the combination of abdominal obesity and hypertriglyceridemia more often showed intergenic interactions of heterozygous genotypes ID of the ACE, ITGA2B gene, homozygous CC genotypes of TCF7L2 and MTHFR genes, heterozygous TG genotype of the CSK gene (47.4%), the most common among rural female population and indigenous women (22.3%).

**Conclusion.** The study revealed high prevalence of hypertriglyceridemia among study participants. Hypertriglyceridemia was associated with heterozygous TG variants of the single nucleotide polymorphisms rs1378942 of the CSK gene and heterozygous rs1799752 variant of the ACE gene in the majority of patients with MS. The determination of genetic predictors of the hypertriglyceridemia will allow to timely identify individuals at increased cardiometabolic risk.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, genetic polymorphism.

**Conflict of interest:** None declared.

Received: 29.07.2021

Accepted: 14.09.2021

## Список сокращений

ГиперТГ — гипертриглицеридемия  
ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
МС — метаболический синдром  
ОШ — отношение шансов

РААС — ренин-ангиотензиновая система  
СД — сахарный диабет  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ — триглицериды  
ФР — факторы риска

## Введение

Гипертриглицеридемия (гиперТГ) определяется как уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови более 1,7 ммоль/л и является распространенной формой липидных нарушений при ожирении, метаболическом синдроме (МС), сахарном диабете (СД) 2 типа. В настоящее время гипертриглицеридемии уделяется большое внимание как фактору риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и панкреатита. Распространенность гиперТГ по результатам разных авторов составляет от 10% до 30% [1,2]. Консенсус Европейского общества атеросклероза рекомендует пороговые значения для «легкой», «умеренной» (2,0–9,9 ммоль/л (175–885 мг/дл) и «тяжелой» гиперТГ ( $\geq 10,0$  ммоль/л ( $\geq 885$  мг/дл) [3]. Легкая и умеренная гиперТГ ассоциирована с сердечно-сосудистым риском. Редко встречающаяся тяжелая гиперТГ чаще ассоциирована с моногенными мутациями и связана с риском развития панкреатита [3]. ГиперТГ во взрослой популяции по этиологическому признаку имеет сложную основу развития, где имеет место быть взаимодействие как негенетических, так и генетических факторов. В настоящее время было идентифицировано более 300 генетических локусов, определяющих клинические фенотипы, и в частности гиперТГ. [1]. Известно, что существуют редкие и распространенные типы генетических факторов, создающих состояние предрасположенности к гиперТГ. Типы генетической изменчивости человека могут встречаться в виде однонуклеотидных вариантов по типу изменений в последовательности ДНК,

а также в виде структурных вариаций, таких как: вставки, делеции и дупликации целых частей гена или хромосомы [4].

**Цель** настоящей работы — оценка сочетанного влияния генетических ассоциаций на развитие гипертриглицеридемии, как фактора развития кардиометаболических рисков среди молодых жителей Севера.

## Материалы и методы

Проспективное когортное исследование проводилось на базе БУ ХМАО-Югры «Федоровская городская больница», филиала больницы в д. Русскинская, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» в период 2015–2020 гг. Наблюдались 883 молодых человека, из них — 749 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 134 человека без проявления МС. Средняя длительность проживания на Севере всех обследованных составила  $27,9 \pm 0,005$  лет. В исследование вошли пациенты с МС, согласно критериям Клинических рекомендаций по МС (2009 г.): наличие трех из пяти метаболических нарушений — увеличение окружности талии (в норме у женщин — 80 см, у мужчин — 94 см), артериальная гипертензия (уровень АД  $> 135$  и  $90$  мм рт.ст.), гиперТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$ ). Возрастная характеристика обследованных групп представлена в таблице 1.

Критериями исключения из группы пациентов с МС стали: обострение любых хронических забо-



Таблица 1

## Возрастная характеристика обследованных групп молодых людей

Параметры	Некоренное население, n=601				Коренное население, n= 282	
	Городское население, n=247		Сельское население, n=354		с МС, n=244	без МС, n=38
	с МС, n=211	без МС, n=36	с МС, n=294	без МС, n=60		
Мужчины	84	19	92	16	62	14
Возраст, лет	37,6± 0,0009	36,5± 0,0001	37,4± 0,0008	39,9± 0,001	35,0± 0,0001	37,9± 0,003
Женщины	127	17	202	44	182	24
Возраст, лет	35,7± 0,0002	39,4± 0,004	36,4± 0,0004	37,5± 0,003	36,1± 0,0004	39,0± 0,0001

леваний, возраст младше 18 лет и старше 45 лет, беременные женщины.

При анализе уровня ТГ в сыворотке крови приемлемым считается ниже 1,7 ммоль/л (низкий риск возникновения ССЗ), пограничный — 1,7–2,2 ммоль/л (средний риск) и высокий — выше 2,3 ммоль/л.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины — филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов [5]. Были изучены следующие полиморфизмы генов: rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена ITGA2B, rs7903146 гена TCF7L2, rs1799752 гена ACE.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0. На первом этапе определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группе пациентов с МС и в контрольной группе, затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию  $\chi^2$ ). У изучаемых полиморфизмов распределение частоты генотипов соответствовало равно-

весию Харди-Вайнберга. Относительный риск МС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону с указанием доверительного интервала (ДИ). В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,05$  [5].

Все исследования выполнены с информированного согласия обследованных молодых людей.

## Результаты исследования

Распространенность гиперТГ среди всех обследованных составила 66,6% (588 человек), при этом среди пациентов с МС — 78,1% (585 человек), среди обследованных без МС — 2,2% случаев. Среди здоровых обследованных молодых людей 3 сельских жителя (2 мужчин и 1 женщина) имели повышенные ТГ, среднее значение которых составило  $1,9 \pm 0,001$  ммоль/л. Среди некоренных жителей с МС гиперТГ распространена чаще на 4,6%, чем среди коренных, 79,6% (402 человека) и 75,0% (183 человека), соответственно. При этом среди сельских жителей гиперТГ встречалась на 5,7% чаще, чем среди городских жителей с МС и на 7,0% по сравнению с коренными жителями. При гендерном сравнении гиперТГ распространена чаще среди женского населения (на 3,7%), чем среди мужского и преимущественно среди некоренных сельских жительниц (83,2%) (табл. 2). Средние значения ТГ в сыворотке крови во всех сравниваемых группах были идентичны и составили  $2,75 \pm 0,02$  ммоль/л (см. табл. 2).

Таблица 2

## Распространение гипертриглицеридемии среди обследованных молодых людей с МС

Показатели		Мужчины, n=238		Женщины, n=511		Оба пола	
		n	%	n	%	n	%
Город	с МС	62	73,8	99	78,0	161	76,3
	ммоль/л	2,83±0,04		2,75±0,05		2,79±0,05	
Село	с МС	73	79,3	168	83,2	241	82,0
	ммоль/л	2,67±0,02		2,75±0,003		2,71±0,01	
Ханты	с МС	45	72,6	138	75,8	183	75,0
	ммоль/л	2,77±0,03		2,70±0,004		2,74±0,02	
Всего	с МС	180	75,6	405	79,3	585	78,1
	ммоль/л	2,76±0,03		2,73±0,019		2,75±0,02	

При анализе средних показателей ТГ у пациентов с МС были выявлены высокие уровни ТГ ( $> 2,3$  ммоль/л), приводящие к высокому риску развития ишемической болезни сердца (ИБС), у большинства обследованных пациентов (56,2% — 421 человек). При этом среди некоренного населения частота ТГ более 2,3 ммоль/л составила 58,8% (297 человек), что на 8,0% превышало распространение среди коренного населения (124 человека — 50,8%). Пограничные значения ТГ среди всех обследованных пациентов с МС встречались в 21,9% случаев, из них среди 20,8% некоренных и 24,2% коренных жителей. Уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л был выявлен среди коренного населения в 25,0% случаях, что на 4,6% чаще, чем среди некоренных пациентов с МС (рис. 1).

Были исследованы межгенные взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена TCF7L2, rs7903146 гена ITGA2B, rs1799752 гена ACE и их встречаемость при отдельных компонентах МС у обследованных молодых жителей. Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с МС представлены в таблице 3. У большинства пациентов с МС гиперТГ ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонукле-

отидного полиморфизма rs1378942 гена CSK (278 человек — 50,7%) (ОШ — 1,676, 95% ДИ 1,268–2,214,  $p=0,142$ ), гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE (286 человек — 52,2%) (ОШ — 0,754, 95% ДИ 0,571–0,997,  $p=0,142$ ). Мутантные аллели G гена CSK встречались в 45,3% случаев (ОШ — 1,210, 95% ДИ 0,009–0,086,  $p=0,027$ ) и аллель D гена ACE в 52,6% случаев (ОШ — 0,903, 95% ДИ 0,689–0,964,  $p=0,086$ ). При сочетании абдоминального ожирения с гиперТГ чаще наблюдали ассоциации гетерозиготных генотипов ID гена ACE, ITGA2B, гомозиготных генотипов CC генов TCF7L2 и MTHFR, гетерозиготного генотипа TG гена CSK (у 260 человек — 47,4%), наиболее распространенные среди женского населения села (31,7%) и коренных жительниц (22,3%). Сочетание мутантных аллелей в гомозиготных генотипах всех исследуемых генов выявлено у 31 пациента с МС (5,7%), одинаково встречающееся среди некоренных городских и сельских жительниц (22,6%, соответственно). Сочетание гомозиготных генотипов II генов ITGA2B и ACE, гомозиготного генотипа TT гена CSK, гетерозиготных вариантов CT генов MTHFR и TCF7L2 встречалось у 26,4% пациентов с МС (145 человек), при этом чаще наблюдали среди некоренных сельских жительниц (32,4%) и коренных жительниц (22,8%) (табл. 3).

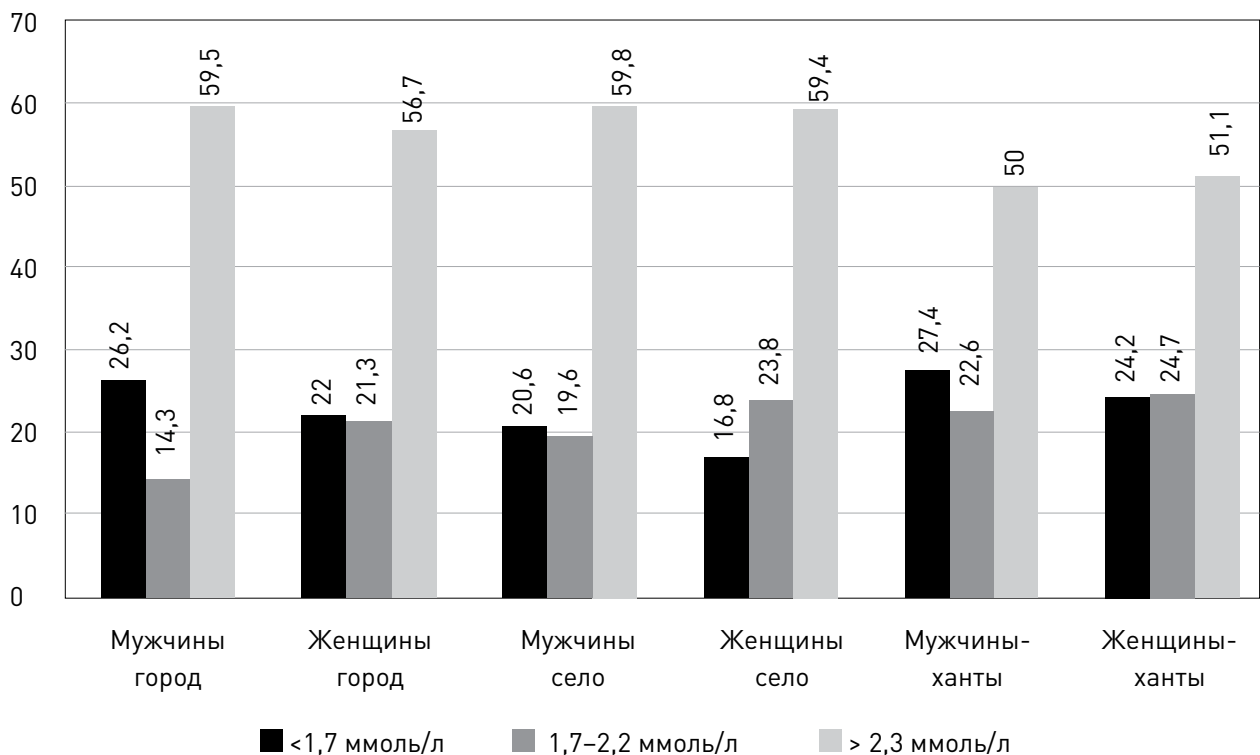


Рис. 1. Сравнение рисков развития ИБС по средним значениям триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с МС

Таблица 3

## Частота генотипов однонуклеотидных полиморфизмов при гипертриглицеридемии у пациентов с МС

Полиморфизм	Генотип	n	%	ОШ, 95% ДИ, p
CSK rs1378942	GG	109	19,9	1,676, 1,268–2,214, p=0,142
	TG	278	50,7	
	TT	161	29,4	
	Аллель G	496	45,3	1,210, 0,009–0,086, p=0,027
	Аллель T	600	54,7	
MTHFR rs1801133 (C677T)	CC	288	52,6	0,163, 0,077–0,147, p=0,107
	CT	201	36,7	
	TT	58	10,6	
	Аллель C	777	71,0	0,408, 0,138–0,200, p=0,094
	Аллель T	317	29,0	
ITGA2B	DD	76	13,9	0,178, 0,133–0,239, p=0,150
	ID	260	47,4	
	II	212	38,7	
	Аллель D	412	37,6	0,363, 0,305–0,431, p=0,088
	Аллель I	684	62,4	
TCF7L2 rs7903146	CC	347	63,3	0,060, 0,023–0,052, p=0,205
	CT	170	31,0	
	TT	31	5,7	
	Аллель C	864	78,8	0,269, 0,059–0,089, p=0,072
	Аллель T	232	21,2	
ACE rs1799752	DD	117	21,4	0,754, 0,571–0,997, p=0,142
	ID	286	52,2	
	II	145	26,4	
	Аллель D	520	52,6	0,903, 0,689–0,964, p=0,086
	Аллель I	576	47,4	

## Обсуждение

Полученная нами высокая частота гиперТГ среди пациентов с МС (78,1%) подтверждается литературными данными о распространении у большинства пациентов с ожирением (до 80%) [6].

Генетическая природа липидного нарушения, как гиперТГ, реализуется через полиморфизм генов, регулирующих метаболические и гомеостатические системы.

В первую очередь, гены, активно участвующие в развитии гипергликемии и инсулинорезистентности, являются основным звеном развития МС. Инсулинорезистентность, развивающаяся при ожирении, способствует повышенной продукции липопротеидов очень низкой плотности и ТГ на фоне избытка свободных жирных кислот, активизирующих процессы глюконеогенеза. Действие инсулина на клетку начинается с воздействия на инсулиновые рецепторы инсулинозависимых тканей. Рецептор инсулина является тирозиновой протеинкиназой, фосфорилирующей белки по OH-группам тирозина [7]. Присоединение инсулина к центру связывания на  $\alpha$ -субъединицах активирует  $\beta$ -субъединицу, после чего она способна фосфорилировать внутриклеточный белок субстрат

инсулинового рецептора-1 и тем самым активирует ферменты и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов [7]. Так, ген CSK способен кодировать тирозинкиназу [8]. Другой исследуемый нами ген TCF7L2 связан с гипергликемией за счет подавления процессов глюконеогенеза в печени и пролиферации бета-клеток поджелудочной железы [9,10]. Ряд проведенных исследований подтвердил связь между предрасположенностью к СД 2 типа и однонуклеотидным полиморфизмом rs7903146 гена TCF7L2 [11].

Известно, что инсулин действует как сосудорасширяющее средство за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов, усиливает канальцевую реабсорбцию натрия и действие системы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), регулируемым геном ACE. При ожирении и гиперинсулинемии увеличивается симпатическая активация, и, как следствие, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы (РААС), которая приводит к повышению артериального давления [12]. Доказано, что ангиотензиновые пептиды присутствуют во всех тканях и органах, тем самым локально действуют на ткань РААС. Активная ткань РААС, действуя через насыщение пищей, расход

энергии, рост и дифференцировку адипоцитов, способствуют развитию ожирения, липидных нарушений [13,14]. В экспериментальной работе Цуёси Учияма (2015) представлены результаты регуляции ангиотензином II метаболизма триглицеридов в адипоцитах: гормон подавляет экспрессию липопротеинлипазы в висцеральной жировой ткани, усиливая ее в подкожном жировом слое [15].

Инсулинорезистентность при МС оказывает токсическое действие на сосудистую стенку, усиливая процессы тромбообразования и изменяя реологические свойства крови. И ответственными генами за данные процессы выступают ген интегрин бета-2 (ITGA2B) и ген, регулирующий активность метилентетрагидрофолат редуктазы и уровень гомоцистеина (MTHFR). При этом развивающаяся гипергомоцистеинемия создает благоприятные условия для развития атеросклеротических изменений в стенках сосудов и тромбообразования.

Изученные нами гены охватывают различные механизмы развития гиперТГ и МС, тем самым

представляют модель наследственной предрасположенности к кардиометаболическим рискам.

## Заключение

Выявлена высокая распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных молодых людей (66,6%), при этом среди пациентов с МС — 78,1%. Изученный нами полиморфизм генов ACE, TCF7L2, ITGA2B, CSK, MTHFR вносит свой вклад в определенной степени в развитии гипертриглицеридемии. У большинства пациентов с МС гены CSK и ACE играют существенную роль в развитии гипертриглицеридемии, которая чаще ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK и гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE.

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

## Литература/References

1. Carrasquilla, G.D., Christiansen, M.R., Kilpeläinen, T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021; 23:39. doi: org/10.1007/s11883-021-00939-y
2. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020; 371. doi: org/10.1136/bmj.m3109
3. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Russ J. Cardiol*. 2017; 5 (145): 7-77. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
4. Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 24; 11:455. doi: 10.3389/fendo.2020.00455
5. Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. The role of intergenic interactions in the development of metabolic disorders among young inhabitants of the north. *Modern problems of science and education*. 2020; 2: 132. Russian (Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Роль межгенных взаимодействий в развитии метаболических нарушений среди молодых жителей севера. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2: 132). doi: 10.17513/spno.29668
6. Ford E.S., Li C., Zhao G., Pearson W.S., Mokdad A.H. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*. 2009; 169:572-8. doi: 10.1001/archinternmed.2008.599
7. Boytsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 12 (4): 91-97. Russian (Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 12 (4): 91-97). doi: org/10.15829/1728-8800-2013-4-91-97
8. Meng Y., Roux B. Locking the active conformation of c-Src kinase through the phosphorylation of the activation loop. *J. Mol. Biol.* 2014; 426(2): 423-435. doi: 10.1016/j.jmb.2013.10.001
9. Yi F., Brubaker P.L., Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (2): 1457-1464. doi: 10.1074/jbc.M411487200
10. Muendlein A., Saely C.H., Geller-Rhomberg S., Sonderegger G., Rein P., Winder T., Beer S., Vonbank A., Drexel H. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17978. doi: 10.1371/journal.pone.0017978
11. Melnikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., Mustafina S.V., Shapkina M.Yu., Bobak M., Malyutina S.K., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2020; 92 (10): 40-47. Russian (Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В., Шапкина М.Ю., Бобак М., Малютина С.К., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов

- генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020; 92(10): 40–47. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000393
12. Muñoz A. M., Bedoya G., Velásquez C. An approach to the etiology of metabolic syndrome. *Colomb. Med.* 2013; 44(1): 57–63. doi.org/10.25100/cm.v44i1.813
13. Borghi C., Urso R., Cicero A. F. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27(2): 115–120. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.013
14. Shakhanova A. T., Aukenov N. E., Nurtazina A. U., Shakhnov T. E., Kozhakhmetova D. K. The relationship between insulin resistance and polymorphisms of genes for lipid metabolism and the renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. *Science and health care*. 2019; 4: 50–59. Russian (Шаханова А. Т., Аукинов Н. Е., Нуртазина А. У., Шаханов Т. Е., Кожакметова Д. К. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019; 4:50–59).
15. Uchiyama T., Tomono S., Sato K., Nakamura T., Kurabayashi M., Okajima F. Angiotensin II Reduces Lipoprotein Lipase Expression in Visceral Adipose Tissue via Phospholipase C  $\beta$ 4 Depending on Feeding but Increases Lipoprotein Lipase Expression in Subcutaneous Adipose Tissue via c-Src. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139638. doi: 10.1371/journal.pone.0139638

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-12-19

# Особенности гормонального гомеостаза у женщин с ИБС в различные физиологически значимые периоды жизни по данным клинико-эпидемиологического исследования

Касумова Ф. Н., Мехдиев С. Х.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

## Авторы

**Касумова Фидан Натик кызы\***, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан.

**Мехдиев Самир Хасай оглы**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан.

**Цель** — изучить особенности гормонального гомеостаза у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в различные физиологически значимые периоды жизни в сравнительном аспекте по данным клинико-эпидемиологического исследования.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 200 женщин с ИБС, которые были подразделены на 2 группы: I — эпидемиологическая и II — клиническая (99 и 101 пациентка, соответственно). Для верификации ИБС пациентам проводился полный комплекс эпидемиологических и клинико-инструментальных исследований. У всех обследованных изучались половые гормоны — эстрадиол (Э), тестостерон (Т), прогестерон (П) и гормон коры надпочечников — кортизол (К) в разных возрастных группах в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

**Результаты.** Проведенное исследование продемонстрировало неоднородные изменения гормонального гомеостаза у лиц с ИБС фертильного и климактерического возраста, различающиеся также в группах эпидемиологического и клинического обследования. Так, у молодых женщин I группы выявлено достоверное снижение Э с реципрокным повышением Т, тогда как у лиц в менопаузе отмечается статистически значимое снижение уровня П в обеих группах. Уменьшение выработки К наблюдалось в обеих возрастных категориях. Для молодых женщин детородного возраста более характерно снижение Э:П, а для лиц в менопаузе — Э:Т.

**Заключение.** У женщин с ИБС выявлены определенные изменения гормонального гомеостаза как по данным эпидемиологического, так и клинического исследования, отличающиеся у лиц фертильного и климактерического возраста. Выявленные изменения подтверждают гипотезу о том, что у женщин гормональные сдвиги могут рассматриваться как дополнительные факторы риска ИБС и могут быть использованы для выявления предикторов её развития.

**Ключевые слова:** ИБС, женщины, половые гормоны, гормональный гомеостаз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 16.07.2021

Принята: 08.09.2021

## The features of the hormone homeostasis in women with coronary artery disease at various stages of physiological development according to clinical and epidemiological research

Kasumova F. N., Mehdiev S. H.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, the Department of Internal Medicine, Baku, Azerbaijan.

### Authors

**Fidan N. Kasumova**, Ph.D., assistant professor of the Department of Internal Medicine of the Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

**Samir H. Mehdiev**, Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine of the Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan.

### Summary

**Objective.** *To assess and compare the features of hormone homeostasis in women with coronary artery disease (CAD) at various stages of physiological development according to clinical and epidemiological research.*

**Materials and methods.** *The study included 200 women with CAD, who were divided into 2 groups: I—epidemiological and II—clinical (99 and 101 patients, respectively). To verify CAD, patients underwent full range of epidemiological and clinical instrumental studies. Sex hormones—estradiol (E), testosterone (T), progesterone (P) and the adrenal cortex hormone—cortisol (K) were investigated in all participants in different age groups and were compared with the control group of healthy individuals.*

**Results.** *The study revealed heterogeneous changes in hormone homeostasis in women with CAD of reproductive age and at menopause, which also differed between groups of epidemiological and clinical examination. Thus, young women from group I showed significant decrease of E with a reciprocal increase of T, while women at menopause had statistically significant decrease of the P level in both groups. The decrease of K production was observed in both age groups. Young women of childbearing age mostly had the decrease of E: P ratio, and during menopause—of E: T ratio.*

**Conclusion.** *Women with CAD have certain changes of hormone homeostasis according to epidemiological and clinical research, which differ between groups of reproductive and menopause age. The revealed changes confirm the hypothesis that hormonal changes in women can be considered as additional risk factors for CAD and can be used as predictors for its development.*

**Keywords:** *coronary artery disease, women, sex hormones, hormone homeostasis.*

**Conflict of Interest:** None declared.

Received: 16.07.2021

Accepted: 08.09.2021

### Список сокращений

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ИБС — ишемическая болезнь сердца

К — кортизол

П — прогестерон

Т — тестостерон

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССС — сердечно-сосудистая система

ФР — факторы риска

Э — эстрадиол

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из актуальных проблем современной кардиологии, которая, по-прежнему, лидирует среди причин заболеваемости и смертности населения, затрагивая в основном лиц в молодом трудоспособном возрасте [1]. Если долгое время сердечно-сосудистые за-

болевания (ССЗ) считались основной причиной инвалидности и смертности мужчин, то на сегодняшний день, это утверждение также правомочно и для женщин, риск сердечно-сосудистых осложнений, у которых в 2–4 раза выше по сравнению с представителями противоположного пола [2].

Если до недавнего времени считалось, что причинами преждевременной ИБС у женщин являются те же факторы риска (ФР), что и у мужчин, (то есть липидные и углеводные нарушения, преимущественно наследственно обусловленные), то сейчас эта концепция пересматривается [3]. Научные данные последних лет свидетельствуют о наличии специфических ФР, свойственных только женской популяции, которые являются уникальными для них, с учетом репродуктивного статуса женщин, в частности, наступление менопаузы, прием контрацептивов, отягощенный гинекологический анамнез [2,3].

ССЗ остаются главной причиной смертности среди женщин. Согласно последним данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association), более 30% женщин имеют те или иные ССЗ, которые ежегодно диагностируются у 35 из 1000 женщин в возрасте от 45 до 54 лет [4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) показала, что ведущая причина смертности у женщин старше 45 лет — ССЗ, после них следуют болезни легких, сахарный диабет и рак [5]. В возрасте 45–65 лет одна из форм ССЗ отмечается у каждой девятой женщины, после 65 лет — уже у каждой третьей. У женщин, находящихся в менопаузе в два раза чаще выявляется сердечно-сосудистая патология по сравнению с женщинами, находящимися в постменопаузальном периоде [6]. Однако за последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ИБС у женщин как в молодом, так и в среднем возрасте, в том числе с сохраненной менструальной функцией, что послужило поводом для появления такого понятия, как «преждевременная» ИБС, то есть ИБС, развившаяся у женщин в возрасте до 55 лет [6,7]. Следовательно, наступление менопаузы является провоцирующим фактором множества более поздних нарушений, в том числе и развитие патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [8].

Более поздняя манифестация ИБС у женщин связана с защитной функцией эстрогенов на ССС [1]. Однако после наступления менопаузы эта защита утрачивается, и у женщин резко повышается вероятность развития сердечно-сосудистой патологии [9,10]. Без протективной поддержки эстрогенами существенно повышается риск развития ИБС, а ранняя менопауза (в 40–45 лет) в 7 раз повышает риск развития ИБС в каждую следующую декаду жизни [11,12].

Таким образом, половые гормоны у женщин могут выступать в качестве дополнительных, гендер-

ных ФР ИБС. Однако, несмотря на общепризнанную роль женских половых гормонов в «пусковом механизме», ИБС с наступлением менопаузы, изменения гормонального статуса у женщин разных возрастных групп изучены недостаточно. В то же время для более эффективных профилактических мер важно знать не только ФР, но и предикторы развития заболевания. Согласно литературным данным, предиктором ИБС могут служить выявленные основные или дополнительные ФР, отличающиеся в разных обследованных группах. С этой точки зрения нами были сформулированы две различные группы исследования — эпидемиологическая и клиническая.

**Цель исследования** — изучить особенности гормонального гомеостаза у женщин с ИБС в различные физиологически значимые периоды жизни в сравнительном аспекте по данным клинико-эпидемиологического исследования.

## Материал и методы

Наше исследование проводилось в два этапа. На первом этапе было проведено одномоментное выборочное эпидемиологическое исследование 952 женщин, проживающих в г. Сумгаит, среди которых у 228 была выявлена ИБС, что составило 23,9%. На втором этапе, у лиц с выявленной ИБС методом случайной выборки были отобраны 99 женщин, которым проводились дальнейшие исследования.

Группой сравнения являлась выборка 101 женщины с диагнозом ИБС, находившейся на стационарном и амбулаторном лечении. Диагноз ИБС у этих пациентов был верифицирован при стационарном лечении и обследовании в Республиканской клинической больнице им. М.А. Миркасимова. На данном этапе исследования женщины прошли более углубленное клиническое обследование. Диагноз заболевания устанавливался на основе тщательного, всестороннего клинико-инструментального исследования у части больных в условиях стационара (40 женщин), а у части больных — амбулаторно (61 человек). Количество обследованных в данной группе составило 101 человек. Для верификации клинических форм ИБС всем пациентам проводился полный комплекс клинико-инструментальных исследований.

Таким образом, дальнейшее обследование прошли 200 женщин с диагнозом ИБС, которые были разделены на две группы. Первую группу — 99 человек с ИБС составили пациентки, выявлен-



ные в результате эпидемиологического обследования, а вторую группу — 101 женщина с ИБС, находящаяся на стационарном и амбулаторном лечении.

Кроме того, всем обследованным определяли антропометрические параметры, проводили лабораторные, биохимические исследования, изучали липидный спектр и другие традиционные ФР ИБС. В качестве дополнительных ФР, присущих только для лиц женского пола, исследовали половые гормоны. В исследование включались пациентки с верифицированной ИБС, документированной в историях болезни и амбулаторных карточках. В исследование не включались женщины с сопутствующими заболеваниями, требующими специального лечения.

Из гормонов репродуктивной системы определялся эстрадиол (Э), прогестерон (П), тестостерон (Т) и гормон коры надпочечников — кортизол (К). У женщин с сохраненным циклом половые гормоны определялись на 6–8 день в фолликулиновую фазу цикла.

Контрольную группу составили 23 практически здоровые женщины, среди которых было 10 женщин фертильного (средний возраст  $38,9 \pm 2,5$  лет) и 13 климактерического возраста (средний возраст  $53,4 \pm 3,6$  лет).

Нами был проведен анализ гормонального профиля у здоровых женщин без ИБС фертильного возраста и в менопаузе, в сравнительном аспекте, как друг с другом, так и с данными в целом по группе. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии достоверной разницы, как между подгруппами разных возрастных периодов, так и со средними значениями в общей группе здоровых лиц, по всем параметрам, кроме Э, что дало нам основание в дальнейшем использовать гормональный профиль у здоровых лиц, не подразделяя их

на возрастные категории, исключая показатели Э (табл. 1).

Концентрацию изучаемых гормонов определяли в стандартных условиях, утром натощак производили забор крови из локтевой вены в количестве 10–15 мл. Содержание исследуемых гормонов определяли иммуноферментным анализом с использованием анализатора «BioScreen-500» (USA) с помощью готовых реагентов фирмы «Human».

Фирма производитель «Human» предлагает следующие референтные величины гормонов.

Для Э: у здоровых женщин: в фолликулиновую фазу —  $30\text{--}120$  pg/ml, в период менопаузы —  $15\text{--}60$  pg/ml; для П: в фолликулиновую фазу —  $0,2\text{--}1,4$  ng/ml, в период менопаузы —  $0,1\text{--}1$  ng/ml; для Т: у здоровых женщин —  $<0,6$  ng/ml, в период менопаузы —  $<0,8$  ng/ml; для К: у взрослых —  $50\text{--}250$  ng/ml.

Полученные данные обрабатывались на компьютере с помощью пакетов прикладных программ SAS и Statistic for Windows. Достоверность и ошибка среднего рассчитывалась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Вычислялись основные параметры вариационных рядов — средние значения выборок (M), их стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения. Достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Среди 200 обследованных пациенток в репродуктивном возрасте было 79, а в климактерическом в фазе менопаузы — 121, при этом в I группе — 55, а во II — 24 были фертильного возраста, а в менопаузе — 44 и 77 женщин соответственно.

Учитывая особенности репродуктивного и менопаузального периода женского организма, мы про-

Таблица 1

Гормональный профиль у здоровых женщин в разные возрастные периоды

Гормоны	Контрольная группа здоровых лиц (n=20)	Фертильные (n=10)	Менопауза (n=13)	Достоверность разницы
Э (pg/ml) M±m	45,6±3,8	49,8±2,1	36,7±1,2	$p_1 < 0,05$ , $p_2 < 0,01$ , $p_3 < 0,001$
П (ng/ml) M±m	0,46±0,11	0,64±0,06	0,38±0,09	-
Т (ng/ml) M±m	0,34±0,05	0,46±0,05	0,38±0,05	-
К (ng/ml) M±m	138±9,9	136,5±7,8	135,0±6,5	-

**Примечание.**  $p_1$  — достоверность разницы между здоровыми общей группы и фертильными;  
 $p_2$  — достоверность разницы между здоровыми общей группы и лицами в менопаузе;  
 $p_3$  — достоверность разницы между фертильными и лицами в менопаузе.

Таблица 2

## Средние значения показателей гормонального спектра среди фертильных женщин и в менопаузе

Группы		Эстрадиол (pg/ml)	Прогестерон (ng/ml)	Э:П	Тестостерон (ng/ml)	Э:Т	Кортизол (ng/ml)
I группа (n=99)	Фертильные (n=55)	40,5±3,9 <sup>^</sup>	0,7±0,1	57,85	0,76±0,1 <sup>^^</sup>	53,3	139,1±4,6
	Менопауза (n=44)	40,9±5,0	0,29±0,05 <sup>**</sup>	141,0	0,66±0,8	61,9	154,3±6,5 <sup>*^</sup>
II группа (n=101)	Фертильные (n=24)	48,9±7,8	0,65±0,17	75,23	0,34±0,06 <sup>***</sup>	143,8	121,4±7,6
	Менопауза (n=77)	45,3±4,3 <sup>^</sup>	0,24±0,02 <sup>**^</sup>	188,7	0,47±0,04 <sup>^</sup>	96,4	140,3±5,2 <sup>*</sup>
Здоровые лица (n=23)	Фертильные (n=10)	49,8±2,1	0,64±0,06	77,8	0,46±0,05	108,3	136,5±7,8
	Менопауза (n=13)	36,7±1,2	0,38±0,09	96,6	0,38±0,05	96,6	135,0±6,5

**Примечание.** p — показатель достоверности между I и II группой у женщин фертильного возраста и в менопаузе

(\*— p < 0,05; \*\*— p < 0,01; \*\*\*— p < 0,001);

<sup>^</sup> — показатель достоверности в сравнении со здоровыми женщинами.

вели сравнительный анализ состояния гормонального гомеостаза в разные физиологические фазы жизни у женщин с ИБС (табл. 2).

Из данных таблицы 2 видно, что в I группе в обеих возрастных категориях отмечается снижение Э, однако статистической значимой разницы между ними не выявлено, и только у фертильных женщин этой группы уровень Э достоверно ниже в сравнении со здоровыми лицами того же возрастного периода (p < 0,05). В отличие от этого, во II группе отмечается повышение Э, однако достоверной разницы не выявлено, как между фертильными женщинами и лицами в менопаузе, так и между обследованными в I группе соответствующей возрастной категории. И только у лиц в климактерическом возрасте Э во II группе был статистически значимо увеличен в сравнении с контрольной группой (45,3±4,3 против 36,7±1,2, p < 0,05).

Интересно отметить, что уровень П в обеих группах достоверно снижен лишь у лиц в менопаузе в сравнении с фертильными женщинами (p < 0,001 в I группе и p < 0,001 — во II группе). Не менее интересные данные выявлены в изменениях Т, которые касаются только женщин репродуктивного возраста. Так, уровень Т достоверно повышен в I группе, как в сравнении с лицами в менопаузе (0,76±0,1 vs 0,66±0,8, p < 0,001), так и здоровыми фертильными женщинами (0,76±0,1 vs 0,46±0,05, p < 0,001). Однако во II группе у фертильных женщин наблюдается, наоборот, статистически значимое снижение Т в сравнении со здоровыми лицами (0,34±0,06 vs 0,46±0,05, p < 0,001). Значения Т между женщинами репродуктивного возраста и в менопаузе в обеих группах достоверно не отличались.

В то же время обращает на себя внимание тот факт, что в I группе Э:П и Э:Т существенно снижен у женщин с ИБС фертильного возраста, в сравнении с лицами с менопаузой (57,85 и 53,3 vs 141,0 и 61,9 соответственно).

Следует отметить, что уровень К у фертильных женщин с ИБС в обеих группах достоверно ниже, чем у лиц в менопаузе (p < 0,05) и статистически значимо снижен у обследованных во II группе, относительно женщин с ИБС I группы в обеих возрастных категориях (p < 0,01). В сравнении со здоровой группой только у лиц в менопаузе в I группе разница показателей К в сторону увеличения достигает статистической значимости (154,3±6,5 у лиц с ИБС vs 135,0±6,5 контрольной группы в менопаузе, p < 0,05). Эти нарушения гормонального гомеостаза у женщин с ИБС в менопаузе, в частности, повышение уровня К и снижение П, свидетельствуют об активации стероидогенеза в надпочечниках и блокаде функции желтого тела [13]. Анализ гормональных сдвигов у лиц с ИБС по данным эпидемиологического обследования в разные физиологические периоды жизни женщины показал примерно аналогичные изменения изучаемых гормонов, характерные для всей группы в целом, однако некоторые отличия наблюдались в климактерическом возрасте: в отличие от всей популяции и лиц детородного возраста у них выявляется достоверное снижение П, статистически значимое повышение К, а также более низкое Э:П, чем у фертильных женщин и во всей группе. Выявленные гормональные сдвиги у женщин с ИБС в климактерическом возрасте, вероятно, способствуют снижению кардиопротективных эффектов женских половых гормонов: как Э, так и П [14].

Во II группе при клиническом обследовании у женщин в менопаузе изменения гормонального профиля аналогичны таковым в целом по группе, то есть наблюдается повышение Э и снижение П ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно), при этом соотношение Э:П значительно выше, чем у здоровых лиц, а Э:Т не отличается от таковых у группы здоровых лиц. У женщин репродуктивного возраста уровень П не отличается от контрольной группы ( $0,65 \pm 0,17$  vs  $0,64 \pm 0,06$  у здоровых), но достоверно выше, чем у лиц в менопаузе ( $0,65 \pm 0,17$  vs  $0,24 \pm 0,02$  при менопаузе,  $p < 0,01$ ). В то же время К достоверно повышен у женщин климактерического возраста в сравнении с группой молодых пациенток детородного возраста ( $140,3 \pm 5,2$  vs  $121,4 \pm 7,6$  у фертильных,  $p < 0,05$ ). Снижение П с одновременным повышением уровня половых гормонов — Э и Т в менопаузе может расцениваться как признак гиперфункции надпочечников, о чём свидетельствует достоверное повышение К у женщин с ИБС во II группе [13]. Интересно отметить, что у женщин репродуктивного возраста Э:П снижается, в то время как в менопаузе снижено Э:Т. И если вспомнить, что одним из значимых предикторов развития ИБС является снижение Э:П, то становится ясным негативная роль гормональных нарушений у молодых женщин детородного возраста в этой группе [13, 15].

## Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало изменение гормонального профиля у женщин не только в разные физиологические периоды жизни, но и в разных группах по данным эпидемиологического и клинического обследования. Различия гормонального гомеостаза в обеих группах исследования связаны с тем, что во II группе находились пациенты с более выраженным атеросклеротическим процессом и активными формами ИБС. Согласно литературным источникам, действие эстрогенов зависит от длительности эстрогендефицитного состояния и может меняться от противоатеросклеротического до атеросклеротического [16]. Этот постулат был выдвинут по результатам клинических исследований WISE, HERS и WHI, в которых гормонозаместительная терапия не показала снижение риска ССС. Это можно объяснить тем, что в это исследование включались женщины старших возрастных групп в период поздней менопаузы, у которых были выражены атеросклеротические поражения, в связи с чем экзогенные эстрогены не проявили кардиопротективного дей-

ствия [17]. Учитывая, что у обследованных нами женщин с ИБС в климактерическом возрасте, находившихся под наблюдением в клинике, уровень Э находится в пределах нормы, но при этом значительно уменьшается П, можно предположить, что при низком содержании П кардиопротективные свойства эстрогенов утрачиваются, в то же время не исключается, что защитные свойства женских половых гормонов не проявляются при нарушении их взаимоотношений. Не случайно многие авторы сходятся во мнении, что основным предиктором ИБС не только у женщин, но и у мужчин, является снижение Э:П [15]. Установлено, что П, как и Э, действует через связывание со специфическими рецепторами к прогестерону, расположенными в миокарде и сосудах сердца. В сосудах ССС количество рецепторов к П модулируется Э. Известно, что П подавляет эндотелийзависимую вазодилатацию, вызванную эстрогенами [17]. С точки зрения этой теории, вероятно, у фертильных женщин с ИБС без выраженных атеросклеротических изменений в I группе в основе негативных гормональных сдвигов, способствующих возникновению ССЗ, лежит гипозэстрогения, гиперпрогестеронемия, повышение Т, что приводит к андрогенизации женского организма и утрате кардиопротективных свойств Э [17]. В то же время повышение уровня П влечет за собой подавление эндотелийзависимой вазодилатации, которую вызывают Э [13]. Таким образом, двойное отрицательное влияние на сосуды сердца, с одной стороны снижение Э, и с другой — повышение П способствует возникновению вазоконстрикции, тем самым, ухудшается коронарный кровоток и возникает эндотелиальная дисфункция, что приводит к развитию ИБС у молодых женщин фертильного возраста [18]. Что касается женщин в менопаузе в группе клинического обследования, где уровень Э не только не снижается, но и повышается в сравнении с контрольной группой, то скорее всего, проявляются атерогенные свойства Э, которые утрачивают кардиопротективность при более выраженном атеросклеротическом процессе. В то же время снижение П способствует возникновению вазоконстрикции и задержке жидкости в организме, поскольку уменьшается вазодилатирующее и антиальдостероновое действие, благодаря снижению реабсорбции  $\text{Na}$  в почечных канальцах [19].

В заключении следует отметить, что для женщин с ИБС выявлены некоторые различия в изменениях гормонального профиля не только в разные фи-

зиологически значимые возрастные периоды, но и отличные в группе эпидемиологического и клинического исследования. Так, по данным эпидемиологического исследования для фертильных женщин с ИБС характерно снижение уровня Э и реципрокное повышение Т, а также уменьшение выработки К. В отличие от этого в клинической группе Э повышается, а Т по механизму обратной связи снижается в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Изменения К аналогичны в обеих группах: у фертильных женщин отмечается его достоверное снижение, более выраженное во II группе, в сравнении с лицами в менопаузе, но недостоверно относительно контрольной группы здоровых лиц. Для женщин в менопаузе характерно достоверное повышение Э в сравнении со здоровой группой при клиническом обследовании, снижение П и повышение К в обеих группах.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало различия в нарушении гормонального гомеостаза у женщин с ИБС не только в разные физиологические периоды жизни, но и в зависимости от стадии и продолжительности атеросклеротического процесса, о чём свидетельствовали неоднородные изменения гормонального статуса у женщин фертильного и климактерического возраста, а также по данным эпидемиологического и клинического обследования. Выявленные в нашем исследовании различия в I и II группе, служат основанием для поиска предикторов возникновения ИБС у женщин. Полученные результа-

ты необходимо учитывать при разработке национальной программы профилактики ИБС в женской популяции с учетом таких дополнительных ФР как нарушения гормонального гомеостаза.

## Выводы

1. У фертильных женщин уровень Э достоверно ниже в сравнении с контрольной группой здоровых лиц по данным эпидемиологического исследования и статистически значимо повышен у женщин в менопаузе относительно здоровой группы по данным клинического исследования.

2. Уровень П достоверно снижается лишь у женщин в менопаузе, как по данным клинического, так и эпидемиологического исследования.

3. Достоверные изменения Т касаются лишь женщин репродуктивного возраста: так в I группе уровень Т статистически значимо повышается как в сравнении со II группой, так и здоровыми лицами, а во II группе Т достоверно ниже, чем в контрольной группе.

4. Уровень К достоверно снижается у лиц фертильного возраста, как по данным эпидемиологического, так и клинического обследования, причем во II группе его значения достоверно меньше в сравнении с I группой, как у фертильных, так и лиц в менопаузе.

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

## Литература / References

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37 (42): 3232–3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
2. Asymbekova E.W., Kataeva K.B., Ahmedyarova N.K. et al. The course of coronary heart disease in women depending on the level of female hormones. *Bulletin NTSSSH them. Bakulev Medical Sciences*, 2014; 15 (1): 39–46. Russian (Асымбекова Э.У., Катаева К.Б., Ахмедьярова Н.К. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца у женщин в зависимости от уровня женских половых гормонов. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2014; 15 (1): 39–46).
3. Young L., Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*, 2019;105: 1656–1660.
4. Mozaffarian D. et al.; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators; Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388 (10053): 1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
5. Dubrovina A.V., Ebzieva Z.D., Yureneva S.V., Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu. Influence of menopausal hormonal therapy on cardiovascular system. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*, 2017; 2: 21–25. Russian (Дубровина А.В., Эбзиева З.Д., Юренина С.В., Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю. Влияние менопаузальной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*, 2017; 2: 21–25).
6. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem: Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. *Cardiology*, 2018;58(10): 53–58. doi:10.18087/cardio. 2018.10.10184. Russian (Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространен-

- ность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018; 58(10): 53–58]. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184
7. Koriagina N.A., Petrishcheva A.V. Efficiency of nebivolol in the treatment of women with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2014; 116 (12): 71–75. doi: 10.15829/1560-4071-2014-12-71-75. Russian [Корягина Н.А., Петрищева А.В. Эффективность небиволола при лечении женщин с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*, 2014; 116 (12): 71–75]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-12-71-75
  8. Zhuravel A.S., Balan V.E., Tkacheva O.N. et al. Vascular aging in menopausal women and cardiovascular. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 2015; 15 (2): 56–61. doi: 10.17116/rosakush201515256–61. Russian [Журавель А.С., Балан В.Е., Ткачева О.Н. и др. Сосудистое старение у женщин в климактерии и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2015; 15(2): 56–61]. doi: 10.17116/rosakush201515256–61
  9. Kuznetsov M.R., Papyshcheva O.V., Orlov B.B., Sorokina I.V. Hormones and Vessels: Pro et Contra. *Doctor.Ru*, 2020; 19(6): 85–90. doi: 10.31550/1727–2378-2020–19–6–85–90. Russian [Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В. Гормоны и сосуды: pro et contra. *Доктор. Ру*, 2020; 19(6): 85–90]. doi: 10.31550/1727–2378-2020–19–6–85–90
  10. Dubossarskya Y.A., Dubossarskya Z.M. Gender differences of risk factors of cardiovascular diseases. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2017; 106 (1): 15–23. Russian [Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2017; 106 (1): 15–23.
  11. Tkacheva O.N., Dobrokhotova Yu.E., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Khashukoeva A.Z. Prevention of premature aging in women. *Methodical recommendations*. М., 2018. 52 p. Russian [Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Хашукоева А.З. Профилактика преждевременного старения у женщин. *Методические рекомендации*. М., 2018. 52 с.].
  12. Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.
  13. Roelfsema F., Yang R.J., Veldhuis J.D. Differential Effects of Estradiol and Progesterone on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. *Journal of the Endocrine Society*, 2018; 2 (7): 794–805, doi: org/10.1210/js.2018–00073
  14. Naftolin F., Friedenthal J., Nachtigall R., Lila Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res* 2019 Sep 3;8:F1000 Faculty Rev-1576. doi: 10.12688/f1000research.15548.1
  15. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D. et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol*, 2018; 5;71(22): 2555–2566. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.083
  16. Rosano G.M., Vitale C., Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1092: 341–348. doi: 10.1196/annals.1365.031
  17. Serezhina E.K., Obrezan A.G. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25(6): 161–166. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710. Russian [Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*, 2020; 25(6): 161–166]. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710
  18. Fenton A., Panay N. Global consensus statement on menopausal hormone therapy—an update. *Climacteric*. 2016;19 (4): 311–312. doi: 10.1080/13697137.2016.1202475
  19. Isayeva A.S. Progesterone and its influence on the cardiovascular system in women in early postmenopausal period. *International Journal of Medicine*. 2013; 2: 43–47. Russian [Исаева А.С. Прогестерон и его влияние на сердечно-сосудистую систему женщины в периоде ранней постменопаузы. *Международный медицинский журнал*. 2013; 2: 43–47].

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-20-26

# Структурно-функциональные особенности миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Марданов Б. У.<sup>1</sup>, Мосолова Е. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия.

## Авторы

**Марданов Баходир Умарович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава РФ», Москва, Россия.

**Мосолова Екатерина Сергеевна\***, врач, факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия.

**Цель исследования** — оценить структурно-функциональные особенности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИБС без СД.

**Методы.** В клиническое когортное сравнительное исследование были включены 82 мужчины и 68 женщин со стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК). Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия СД 2 типа и пола. Гликемический статус и липидный профиль оценивались у всех пациентов. Для определения структурно-функциональных параметров миокарда и коронарного русла были выполнены как инвазивные, так и неинвазивные исследования.

**Результаты.** По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) и электрокардиографии (ЭКГ) в покое гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) была выявлена у 57% мужчин стенокардией напряжения и СД 2 типа и у 35% мужчин без СД. Гипокинез отдельных сегментов миокарда у больных ИБС и СД был выявлен в среднем в 35% случаев (39% у мужчин и 34% у женщин), тогда как у больных без СД гипокинез обнаружен в 27% случаев (30% у мужчин и 23% у женщин). Стеноз правой коронарной артерии (ПКА) выявлен у 30% больных СД 2 типа и у 25% без СД. Частота стеноза дистальных сегментов коронарных артерий у пациентов с СД в 3 раза больше по сравнению с группами лиц без СД (43% против 14% среди мужчин; 47% против 16% среди женщин).

**Заключение.** Таким образом, у пациентов с ИБС и СД преобладает ГЛЖ, гипокинез отдельных сегментов миокарда и стеноз дистальных сегментов коронарных артерий, что необходимо учитывать при разработке медикаментозных и немедикаментозных вмешательств.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7915-179-02-93. E-mail: kata\_mosolova@mail.ru

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 30.04.2021

Принята: 28.07.2021

## Changes in myocardial structure and function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus

Mardanov B. U.<sup>1</sup>, Mosolova E. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

### Authors

**Bakhodir U. Mardanov**, M.D, PhD, professor, senior researcher of the Department of Secondary Prevention of Chronic Non-communicable Diseases, of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Mosolova S. Ekaterina**, M.D., Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

### Abstract

**Objective.** Our study aimed to evaluate myocardial structural and functional features in patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with patients with CAD without T2DM.

**Methods.** The comparative cohort study included 82 men and 68 women with 2–3 classes of angina. Patients were divided into 4 groups based on the presence of T2DM and their gender. Glycemic status and lipid profile parameters were assessed in all patients. Invasive and non-invasive procedures were performed to assess myocardial and coronary artery structure.

**Results.** Transthoracic echocardiogram (TTE) and electrocardiography (ECG) detected left ventricular hypertrophy (LVH) in 57% of men with CAD and T2DM compared to 35% in those without T2DM. Hypokinetic segments of myocardium were identified on average in 35% of patients (39% men and 34% women) with CAD and T2DM while in patients without T2DM, hypokinesis was detected in 27% of cases (30% men and 23% women). Stenosis of the right coronary artery was detected in 30% of patients with T2DM and in 25% of patients without T2DM. The frequency of coronary artery stenosis in distal segments in patients with T2DM was 3 times higher relative to the non-diabetic group (43% vs 14% in men; 47% vs 16% in women).

**Conclusion.** LV hypertrophy, hypokinetic segments of myocardium and coronary artery stenosis are more predominantly observed in CAD patients with T2DM than in those without T2DM. This should be considered during treatment.

**Key words:** angina pectoris, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus.

**Conflict of interest:** None declared.

Received: 30.04.2021

Accepted: 28.07.2021

### Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АО — абдоминальное ожирение

ВОЗ — Всемирная Организация  
Здравоохранения

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ИБС — ишемическая болезнь сердца

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ИМ — инфаркт миокарда

КАГ — коронароангиография

ЛКА — левая коронарная артерия

ПКА — правая коронарная артерия

ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь

ФК — функциональный класс

ЭКГ — электрокардиограмма

Эхо-КГ — эхокардиография

## Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) входит в первую пятерку по развитию осложнений среди взрослых лиц во всем мире [1]. Эксперты отмечают его непрерывный прирост как в развитых странах (США), так и в развивающихся странах (Индия, Китай, Мексика и др.). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) Россия входит в первую десятку стран с высоким риском СД. Распространенность СД 2 типа в среднем составляет 8–10% [2]. Особую тревожность вызывает динамическое омоложение диабета, что может быть связано в первую очередь с изменением образа жизни [3].

Среди причин осложнений и летальных исходов у пациентов с СД 2 типа преобладают сосудистые поражения, и в первую очередь, это макрососудистые осложнения [4]. Известно, что у больных СД 2 типа поражение миокарда можно разделить на три вида: атеросклеротическое поражение миокарда, диабетическая (метаболическая) кардиопатия и автономная нейропатия [2]. Эти изменения могут сочетаться у одного и того же пациента, что негативно сказывается на прогнозе заболевания. ИБС занимает основное место среди причин смерти и осложнений [5]. С учетом этих обстоятельств эксперты склонны рассматривать СД 2 типа эквивалентом ИБС [2]. Кроме тяжести ИБС, необходимо подчеркнуть высокую распространенность безболевой ишемии миокарда у больных СД 2 типа [6, 7]. По данным проспективных исследований, между гликемическим статусом и прогнозом макрососудистых осложнений имеется четкая связь [8, 9].

Для диагностики ИБС у больных СД 2 типа широко применяются как инвазивные, так и неинвазивные методики. Это позволяет определить тактику дальнейшего ведения пациентов с ИБС и СД 2 типа [10].

Актуальным является одновременное комплексное изучение структурно-функциональных особенностей миокарда у больных ИБС и СД 2 типа по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИБС без СД, а также разработка профилактических мер у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

## Материалы и методы

В клиническое когортное сравнительное исследование были включены 82 мужчины и 68 женщин со стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества, по-

ступивших в отделение кардиологии центральной городской больницы г. Домодедово.

Пациенты в зависимости от наличия СД и пола были распределены на 4 группы: I группа — мужчины с ИБС+ СД (n=42), II группа — женщины с ИБС+ СД (n=38), III группа — мужчины с ИБС без СД (n=40), IV группа — женщины с ИБС без СД (n=30).

Критериями исключения были: хроническая сердечная недостаточность 2–4 стадии, хроническая почечная и печеночная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелое клапанное поражение, СД 1 типа и декомпенсированный СД 2 типа, онкологическое заболевание, заболевание крови.

Всем пациентам было проведено анкетирование по опроснику, включающему вопросы по социально-демографическим параметрам, биологическим и поведенческим факторам риска. Пациентам проводились инструментальные и лабораторные исследования: измерение артериального давления; частоты сердечных сокращений в покое; антропометрических параметров (окружности талии, массы тела и роста с расчетом индекса массы тела); оценка гликемического статуса, параметров липидного спектра.

Для определения структурно-функциональных параметров миокарда и коронарного русла были выполнены инвазивные и неинвазивные исследования: электрокардиограмма (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях (Schiller AT-10 plus, Швейцария), эхокардиография (Эхо-КГ) в М- и В-режимах (Acuson-128Xr фирмы Siemens, Германия) и коронароангиография (КАГ), которую проводили на аппарате GE Innova 4100, производства США. Выполнена полипозиционная, селективная КАГ левой коронарной артерии (ЛКА) в пяти стандартных позициях, а также полипозиционная, селективная КАГ ПКА в трех стандартных позициях.

Для диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при оценке ЭКГ использовались критерии Соколова-Лайона ( $SV1+RV5>3,5$  mV,  $RaVL>1,1$  mV) и вольтажный индекс Корнеля ( $>244$  mVxмсек), а Эхо-КГ признаки ГЛЖ определялись при наличии индекса массы миокарда левого желудочка у мужчин —  $>115$  г/м<sup>2</sup>, а у женщин —  $>95$  г/м<sup>2</sup>.

ИБС и перенесенный ИМ диагностировали с помощью клинических и объективных методов исследования, а также с применением ЭКГ, Эхо-КГ критериев. ЭКГ исследование проводилось в 12-ти стандартных отведениях в покое. Наличие патоло-



гического зубца Q или QS, элевация сегмента ST и отрицательный зубец T (при наличии кардиоспецифических ферментов в крови) рассматривались как ЭКГ признаки ИМ, а отрицательный зубец T и горизонтальное или косонисходящая депрессия сегмента ST, оценивались, как ЭКГ критерии ИБС.

СД 2 типа диагностировался на основании анамнеза пациентов, уровня глюкозы натощак (более 6,1 ммоль/л для капиллярной крови и более 7 ммоль/л для венозной крови), гликированного гемоглобина ( $\geq 6,5\%$ ), согласно критериям ВОЗ.

С помощью КАГ оценивались следующие параметры: стенозы (по сегментам, по локализации, по степени сужения), частота множественного сосудистого поражения по абсолютным показателям.

Перед началом исследования от всех пациентов было получено информированное согласие.

### Статистическая обработка

Ввод данных производился в системе ACCESS MS OFFICE, редактирование и статистическая обработка в системе статистического анализа данных и извлечении информации SAS, версия 9.4 (Statistical Analysis System). Числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки были получены с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Применялись стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) для дисперсионного анализа. Уровень значимости для всех тестов был установлен как  $p < 0,05$ .

### Результаты

Согласно результатам исследования, основные социально-демографические показатели в анали-

зируемых группах пациентов были сопоставимы, исключением остается индекс массы тела, который был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), у больных СД вне зависимости от пола (табл. 1). Уровень гликированного гемоглобина и гипергликемии был на 25% выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД ( $p < 0,01$ ). Среди мужчин с СД частота курения была ниже по сравнению с мужчинами без СД, что может быть обусловлено соблюдением врачебных рекомендаций ( $p < 0,05$ ).

По данным Эхо-КГ и ЭКГ в покое ГЛЖ была выявлена у 57% мужчин со стенокардией напряжения и СД 2 типа, тогда как у мужчин без СД ее выраженность оказалась в 1,5 раза меньше (35%,  $p < 0,05$ ). Среди женщин частота ГЛЖ значимо не различалась: с СД 2 типа — 40% и без СД 2 типа — 33% (рис. 1).

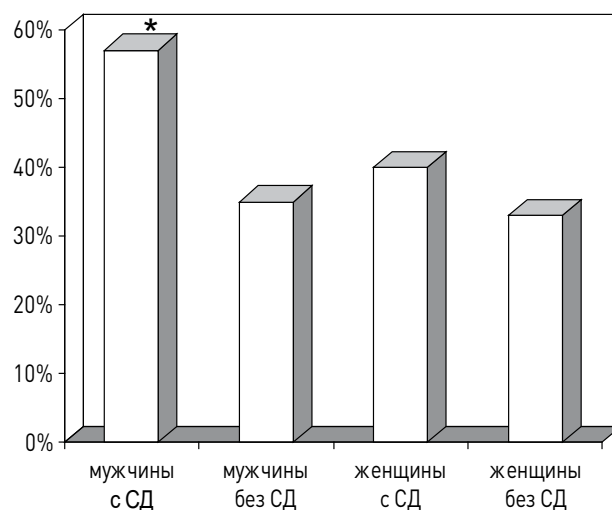


Рис. 1. ГЛЖ среди мужчин и женщин с ИБС и СД 2 типа и без него  
\*  $p < 0,05$  — достоверность различия между группами с и без СД 2 типа.

Таблица 1

Социально-демографические и клинические показатели у пациентов с ИБС

Группы	ИБС+СД, мужчины, (n=42)	ИБС+СД, женщины, (n=38)	ИБС без СД, мужчины, (n=40)	ИБС без СД, женщины, (n=30)
Возраст, лет	56,9±0,8	58,4±1,1	57,1±1,1	59,1±1,9
Статус работы	Не работает 15 (36%)	Не работает 9 (24%)	Не работает 13 (32%)	Не работает 8 (27%)
Курение	10 (24%)	4 (10%)	18 (45%)*	5 (17%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,1±0,5*	30,8±0,7*	27,3±0,7	28,4±0,5
АГ	31 (74%)	26 (69%)	28 (70%)	19 (67%)
Средняя продолжительность ИБС, лет	6,4±0,5	6,1±0,3	5,9±0,5	5,2±0,4
Средняя продолжительность СД, лет	8,2±0,7	7,4±0,4	—	—
Антигипертензивная терапия	57,1%	63,1%	55%	63,3%
Статины	35,7%	44,7%	30%	40%
Антиагреганты	80,9%	81,6%	80%	83,3%
Гипогликемическая терапия, включая терапию инсулином	59,5%	73,6%	—	—

Примечание. \*  $p < 0,05$  — достоверность различия между группами с СД и без него.

Гипокинез отдельных сегментов миокарда по данным Эхо-КГ у больных ИБС и СД был выявлен в среднем в 36% (39% у мужчин и 34% у женщин) случаев, тогда как у больных без СД гипокинез обнаружен в 26% случаев (30% у мужчин и 23% у женщин). Эти различия не имели статистической значимости.

Согласно Эхо-КГ фракция выброса левого желудочка была значимо ниже у мужчин и женщин с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД ( $51,9 \pm 1,2\%$  и  $53,4 \pm 1,2\%$ , соответственно,  $p < 0,05$ ).

В настоящее исследование были включены пациенты, которым с диагностической целью возможной дальнейшей реваскуляризации проводилась КАГ. Для анализа были учтены следующие параметры: частота стенозов (по сегментам, по локализации, по степени сужения).

В нашем исследовании по данным КАГ 69% мужчин имели стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ( $p < 0,05$  по сравнению с мужчинами без СД 2 типа), а также 50% женщин. Среди мужчин без СД стеноз выявлен в 48% случаев, а среди женщин — в 32% случаев. Стеноз ПКА выявлен у 30% больных с СД 2 типа и у 25% без СД 2 типа. Частота стенозов 2-х и более коронарных артерий в обеих группах были сопоставимы (54% у лиц с СД и 45% у лиц без СД). Частота стеноза дистальных сегментов коронарных артерий у пациентов с СД была в 3 раза больше по сравнению с участниками без СД (рис. 2).

## Обсуждение

Данное поперечное исследование было проведено для комплексной оценки структурно-функциональ-

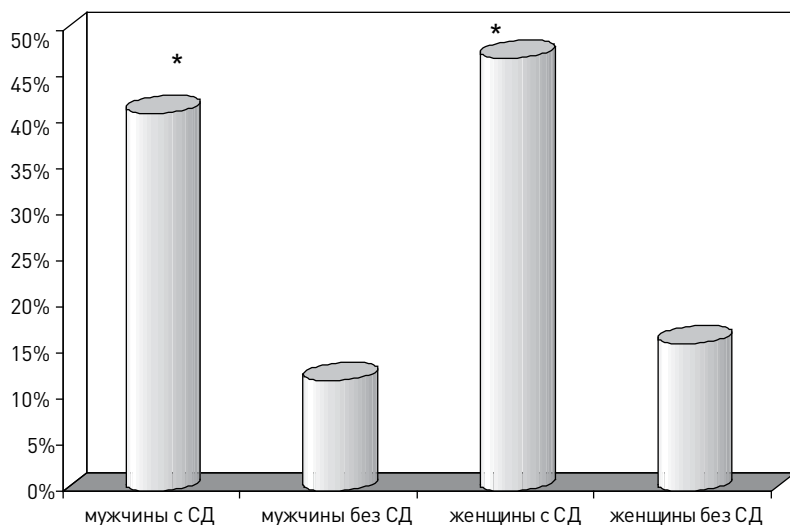
ных особенностей миокарда у больных с СД 2 типа. Для этого сравнивались результаты у пациентов с ИБС и с или без СД 2 типа. Группы пациентов значимо не различались по возрасту. Для оценки половых различий группы сравнивались между собой в зависимости от пола. Так, исследование включало 4 группы пациентов.

Тема данной работы является актуальной в связи с тем, что число пациентов с ИБС среди тех, у кого диагностирован СД 2 типа постоянно растет во всем мире. По данным многоцентрового исследования Euroaspire число новых случаев СД 2 типа значительно возросло, когда снизился мониторинг гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с более ранними проспективными исследованиями. Другими словами, кардиометаболические нарушения и СД 2 типа, в частности, являются главными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Комплексная оценка изменений миокарда у пациентов с СД 2 типа важна для разработки адекватных профилактических мер для развития ССЗ.

Анализируемые группы различались по индексу массы тела, что указывает на корреляцию между абдоминальным ожирением (АО) и СД 2 типа. Меньшее количество курильщиков среди пациентов с СД 2 типа указывает на большую приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни у этих пациентов. Как правило, пациенты с СД 2 типа чаще обучаются здоровому образу жизни.

В исследовании мы оценивали два главных аспекта, характеризующих состояние миокарда: ГЛЖ и изменения на КАГ. По мнению экспертов, для изучения состояния миокарда при СД только



**Рис. 2.** Поражения дистальных сегментов коронарных артерий  
\*  $p < 0,05$  — достоверность различия между группами с и без СД 2 типа.

комплексные методы диагностики, включая методы визуализации, могут обеспечивать дополнительную прогностическую ценность [11, 12].

Известно, что ГЛЖ — независимый фактор риска ССЗ, который имеет четкую связь с АГ. Более того, ГЛЖ является одним из главных факторов, способствующих развитию дисфункции и сердечной недостаточности у больных СД. По данным многоцентрового исследования СД 2 типа увеличивает риск ГЛЖ примерно в 1,5 раза, что может быть связано с АО [13].

В настоящем исследовании частота гипертонии в анализируемых группах оказалась сопоставимой. В отличии от женщин в группе мужчин с СД 2 типа ГЛЖ выявляется 1,5 раза чаще по сравнению с группой без СД. Это может быть связано с двумя причинами. Во-первых, в развитии ГЛЖ при СД играет роль не только гипертония, но и активация нейрогуморальных компонентов и непосредственное влияние инсулинорезистентности. Согласно теории G. Reaven, именно это состояние вызывает каскад нарушений, в том числе прямое влияние на органы мишени. Все это показывает важность проведения таргетной антигипертензивной терапии с учетом ГЛЖ у пациентов с СД. В данном исследовании большинство пациентов на момент обследования получали антигипертензивную терапию и, очевидно, что эффективность терапии согласно целевыми уровням давления, была не столь высокой.

Анатомическая структура коронарного русла у пациентов с СД влияет на их прогноз [14, 15]. Пациенты с СД имеют ряд особенностей течения ИБС, в частности у таких больных преобладают безболевые формы, что обусловлено снижением пороговой болевой чувствительности. КАГ сохраняет статус золотого стандарта для оценки состоя-

ния коронарных артерий у больных ИБС для дальнейшего определения тактики лечения. Пациенты с СД не являются исключением [16]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что у таких пациентов зачастую наблюдается диффузный коронарный атеросклероз, снижение коронарного резерва и мультифокальное поражение сосудов [2, 14, 17]. Исследование показало, что дистальное поражение коронарных артерий преобладает у пациентов с СД 2 типа.

Согласно Европейским рекомендациям, при остром коронарном синдроме методом выбора реваскуляризации у лиц с СД и острым ИМ является чрескожное вмешательство. При стентировании у лиц с СД следует использовать стенты с лекарственным покрытием. Коронарное шунтирование имеет преимущество перед чрескожным вмешательством у данной группы больных. Это обусловлено мультифокальным сосудистым поражением, характерным для больных СД [13, 14]. Необходимо учитывать, что при СД часто имеются сопутствующие заболевания (такие как, ХБП и цереброваскулярные заболевания), которые отрицательно влияют на исходы после коронарной реваскуляризации.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с ИБС и СД преобладает ГЛЖ, гипокинез отдельных сегментов миокарда и стеноз дистальных сегментов коронарных артерий, что необходимо учитывать при разработке медикаментозных и немедикаментозных вмешательств.

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

## Литература/References

1. Wong N. D., Patao C., Malik S., Iloje U. Preventable Coronary Atery Disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS risk engine). *Am J Cardiol.* 2014; 113:1356–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.042
2. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020. J; 41:255–323. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37:81–90. Doi: 10.2337/dc14-S081
4. Srinivasan M. P., Kamath P. K., Bhat N. M., et al. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14:146. Doi: 10.1186/s12933-015-0307-z
5. Zafrir B., Jaffe R., Rubinshtein R., Karkabi B., Flugelman M. Y., Halon D. A. Impact of Diabetes Mellitus on Long-Term Mortality in Patients Presenting for Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2017; 119(8): 1141–5. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.004
6. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A. M., et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(18): 1720–32. Doi: 10.1056/NEJMoa1504347

7. Valensi P., Lorgis L., Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011; 104:178–88. Doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.013
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352:837–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
9. Deedwania P.C. Management of Patients with Stable Angina and Type 2 Diabetes. *Rev Cardiovasc Med.* 2015; 16:105–13. Doi: 10.3909/ricm0742
10. Eguchi K., Boden-Albala B., Jin Z., et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multi-ethnic population. *Am J Cardiol.* 2008; 101(12): 1787–91. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.082
11. Kowall B., Lehmann N., Mahabadi A.A., et al. Progression of coronary artery calcification is stronger in poorly than in well controlled diabetes: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Diabetes Complications.* 2017; 31: 234–40. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.011
12. Price A.H., Weir C.J., Welsh P., et al. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Atherosclerosis.* 2017; 264:67–73. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.009
13. Ernande L., Audureau E., Jellis C.L., et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients with Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:1704–16. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.792
14. Kowall B., Lehmann N., Mahabadi A.A., et al. Progression of coronary artery calcification is stronger in poorly than in well controlled diabetes: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Diabetes Complications.* 2017; 31: 234–40. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.011
15. Ledru F., Ducimetière P., Battaglia S., et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1543–50. Doi: 10.1016/s0735-1097(01)01183-4
16. Scognamiglio R., Negut C., Ramondo A., et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:65–71. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.008
17. Rivera J.J., Nasir K., Choi E.K., et al. Detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus using non-invasive cardiac angiography. *Atherosclerosis.* 2009; 203:442–8. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.030
18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40:87–165. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-27-35

# Кардиоренальные взаимоотношения при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы

**Берстнева С. В., Урясьев О. М., Соловьева А. В., Дубинина И. И., Фалетрова С. В.**

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»  
Минздрава России, Рязань, Россия

## Авторы

**Берстнева Светлана Вячеславовна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В. Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

**Урясьев Олег Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. В. Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

**Соловьева Александра Викторовна**, д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В. Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

**Дубинина Инесса Ивановна**, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В. Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

**Фалетрова Светлана Васильевна**, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В. Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

**Цель** — изучить кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

**Материал и методы.** Обследовано 203 пациента, 1-я группа (76 чел.): СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом, 2-я группа (127 чел.): СД 2 типа без тиреоидной патологии. Проведено общее клиническое обследование, определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина и цистатина С (СКФ-creat, СКФ-cys), эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценка эндотелий-зависимой вазодилатации ( $\Delta d$ ).

**Результаты.** Распространенность ХБП составила в 1-й группе —  $64,47 \pm 5,49\%$ , во 2-й группе —  $44,88 \pm 4,41\%$  ( $p=0,0059$ ); частота нормоальбуминурической ХБП (НАУ-ХБП)  $32,89 \pm 5,39\%$  и  $16,54 \pm 3,3\%$ , соответственно ( $p=0,0103$ ). При НАУ-ХБП достоверно чаще отмечалась кардиоваскулярная патология в сравнении с пациентами, имеющими диабетическую нефропатию.

При Эхо-КГ фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) коррелировала с уровнем креатинина ( $r=-0,2737$ ;  $p=0,0470$ ), в 1-й группе — с альбуминурией ( $r=-0,7871$ ,  $p=0,0005$ ); во 2-й группе с СКФ-creat ( $r=0,2148$ ,  $p=0,0407$ ). Показатель времени изоволюмического расслабления ЛЖ показал связь с СКФ-creat ( $r=-0,299$ ,  $p=0,0365$ ) и СКФ-cys ( $r=-0,9064$ ,  $p=0,0093$ ) во 2-й группе; индекс массы миокарда ЛЖ с СКФ-creat в 1-й группе ( $r=-0,5410$ ,  $p=0,0305$ ), СКФ-creat во 2-й группе ( $r=-0,4235$ ,  $p=0,0252$ ), СКФ-cys во 2-й группе ( $r=-0,4207$ ,  $p=0,0634$ ), с альбуминурией в обеих группах ( $r=0,3843$ ,  $p=0,0157$ ).

Концентрация цистатина С в обеих группах положительно коррелировала с рядом показателей СМАД, эхокардиографии и отрицательно с  $\Delta d$ .

**Заключение.** Сочетание первичного гипотиреоза и СД 2 типа способствует увеличению факторов риска и частоты сердечно-сосудистой патологии и ХБП с наибольшей выраженностью кардиоренальных взаимоотношений при нормоальбуминурической форме ХБП. Полученные данные позволяют рекомендовать проведение скрининга дисфункции щитовидной железы у пациентов с СД 2 типа при наличии кардиоренальной патологии.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гипотиреоз, цистатин С.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 15.06.2021

Принята: 25.08.2021

## Cardiorenal connections in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism

Berstneva S. V., Uryasyev O. M., Solovyeva A. V., Dubinina I. I., Faletrova S. V.

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.

### Authors

**Svetlana V. Berstneva\***, Ph.D., docent of the Department of Faculty Therapy named after prof. V. Ya. Garmash of Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia.

**Oleg M. Uryasyev**, Ph.D., professor, head of the Department of Faculty Therapy named after prof. V. Ya. Garmash of Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia.

**Alexandra V. Solovyeva**, Ph.D., docent of the Department of Faculty Therapy named after prof. V. Ya. Garmash of Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia.

**Inessa I. Dubinina**, Ph.D., professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V. Ya. Garmash of Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia.

**Svetlana V. Faletrova**, assistant professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V. Ya. Garmash of Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia.

### Summary

**Objective.** To study the cardiorenal connections in patients with chronic kidney disease (CKD) and type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with primary hypothyroidism.

**Materials and methods.** The study included 203 patients: group 1 (76 patients) with type 2 DM and primary hypothyroidism, group 2 (127 patients) with type 2 DM without thyroid disease. All the participants underwent standard clinical examination, determination of the glomerular filtration rate by the level of creatinine and cystatin C (GFR-creat, GFR-cys), echocardiography, doppler ultrasonography of the lower extremity arteries, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), endothelium-dependent vasodilation ( $\Delta d$ ) assessment.

**Results.** The prevalence of CKD was  $64.47 \pm 5.49\%$  in group 1, and  $44.88 \pm 4.41\%$  in group 2 ( $p=0.0059$ ); the frequency of normoalbuminuric CKD (NA-CKD) was  $32.89 \pm 5.39\%$  and  $16.54 \pm 3.3\%$ , respectively ( $p=0.0103$ ). Cardiovascular pathology was significantly more common in patients with NA-CKD compared with patients with diabetic nephropathy.

According to echocardiography, the left ventricular (LV) ejection fraction correlated with the level of creatinine ( $r=-0.2737$ ;  $p=0.0470$ ), in group 1 — with albuminuria ( $r=-0.7871$ ,  $p=0.0005$ ); in group 2 — with GFR-creat ( $r=0.2148$ ,  $p=0.0407$ ). LV isovolumic relaxation was associated with GFR-creat ( $r=-0.299$ ,  $p=0.0365$ ) and GFR-cys ( $r=-0.9064$ ,  $p=0.0093$ ) in group 2; LV myocardial mass index — with GFR-creat in group 1 ( $r=-0.5410$ ,  $p=0.0305$ ), GFR-creat in group 2 ( $r=-0.4235$ ,  $p=0.0252$ ), GFR-cys in group 2 ( $r=-0.4207$ ,  $p=0.0634$ ) and with albuminuria in both groups ( $r=0.3843$ ,  $p=0.0157$ ).

*The concentration of cystatin C in both groups positively correlated with several ABPM and echocardiography parameters and negatively correlated with  $\Delta d$ .*

**Conclusion.** *The combination of primary hypothyroidism and type 2 DM contributes to the increase of risk of cardiovascular pathology and CKD incidence. The strongest cardiorenal connections were shown in patients with normoalbuminuric CKD. The obtained data showed the importance of screening for thyroid dysfunction in patients with type 2 DM and cardiorenal pathology.*

**Keywords:** *cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, diabetes mellitus, hypothyroidism, cystatin C.*

**Conflict of interest:** None declared.

Received: 15.07.2021

Accepted: 25.08.2021

## Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	СИ	— суточный индекс
АД	— артериальное давление	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
АНК	— ангиопатия нижних конечностей	СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
АУ	— альбуминурия	СН	— стенокардия напряжения
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка	ССС	— сердечно-сосудистая система
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ДН	— диабетическая нефропатия	ХБП	— хроническая болезнь почек
ЗСЛЖ	— задняя стенка левого желудочка	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ХС ЛПВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
КРС	— кардиоренальный синдром	ХС ЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛЖ	— левый желудочек	ЩЖ	— щитовидная железа
МЖП	— межжелудочковая перегородка	ЭЗВД	— эндотелий-зависимая вазодилатация
НАУ-ХБП	— нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек	Эхо-КГ	— эхокардиография
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения	СКД-EPI	— Chronic Kidney Disease Epidemiology
ОХС	— общий холестерин	IVRT	— Isovolumic relaxation time (время изовольемического расслабления)
ПГ	— первичный гипотиреоз	$\Delta d$	— прирост диаметра плечевой артерии
ПИКС	— постинфарктный кардиосклероз	HbA1c	— гликированный гемоглобин
САД	— систолическое артериальное давление		
СД	— сахарный диабет		

## Введение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимного влияния патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) и хронической болезни почек (ХБП), в том числе у больных сахарным диабетом (СД). Эпидемиологические исследования показали, что ХБП является независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сердечно-сосудистой смертности [1], значительного ухудшения качества жизни пациентов [2]. Продемонстрировано значение ХБП при СД для развития инфаркта миокарда, инсульта, атеросклероза периферических артерий [1].

«Патологические взаимоотношения с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов, с последующей острой или хронической дисфункцией другого органа», определяются понятием «кардиоренальный синдром» [3].

При снижении фильтрационной функции почек развивается гиперволемия вследствие задержки натрия и воды, артериальной гипертензии (АГ), повышается нагрузка давлением на левый желудочек (ЛЖ) с развитием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [4]. У больных СД при развитии диабетической нефропатии (ДН) и ХБП прогрессирует сердечно-

сосудистой патологии обусловлено наличием дополнительных факторов риска: альбуминурии (АУ), системного воспаления, автономной нейропатии, анемии, оксидативного стресса, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D [5].

Наряду с СД заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют высокую распространенность. Согласно эпидемиологическим данным, частота манифестного гипотиреоза составляет в общей популяции до 10%, а у больных СД — от 6,9% до 35% [6, 7]. В настоящее время известно, что гормоны ЩЖ играют важную роль в функционировании почек и ССС. В ряде публикаций отмечено увеличение частоты ДН, более раннее появление АУ и протеинурии и снижение СКФ при СД и сопутствующем манифестном и субклиническом гипотиреозе [8].

С одной стороны, тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на функцию почек (на процессы фильтрации, секреции, реабсорбции). С другой стороны, влияние гормонов на ССС и кровоснабжение почки реализует преренальные (непрямые) эффекты [9].

Учитывая высокую распространенность гипотиреоза в популяции больных СД 2 типа, а также дополнительное отрицательное влияние характерных для гипотиреоза метаболических изменений (таких как: дислипидемия, эндотелиальная дисфункция (ЭД), повышение периферического сосудистого сопротивления, увеличение продукции антидиуретического гормона и др.) на формирование патологии ССС и почек, целью работы было изучить особенности кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХБП при коморбидной патологии — СД типа в сочетании с первичным гипотиреозом (ПГ), оценить диагностическое значение цистатина С как маркера кардиоренального синдрома (КРС) при данной патологии.

## Материал и методы

Обследовано 203 больных СД 2 типа, из них 1 группа (76 чел., муж./жен.: 21/55 чел.) — СД 2 типа в сочетании с ПГ (СД2+ПГ): аутоиммунный тиреоидит — 45 чел., послеоперационный гипотиреоз — 31 чел.; 2 группа (127 чел., муж./жен.: 38/89 чел.) — СД 2 типа без патологии щитовидной железы (ЩЖ) (СД 2). Группы не различались достоверно по возрасту, полу, длительности СД (табл. 1), получаемой антигипертензивной, антиангинальной, антиагрегантной, сахароснижающей и гиполипидемической терапии.

Проведено антропометрическое обследование, исследование углеводного — гликированный гемоглобин (HbA1c), липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды; инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR; тиреоидного гормонального спектра — тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 свободный (Т4 св.). Исследование цистатина С проводили методом ИФА (Human Cystatin C ELISA). АУ определяли на аппарате NycoCard в разовой порции мочи. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина (CKD-EPI-creat), 2009 г. и цистатина С (CKD-EPI-cys), 2012 г. Для суточного мониторирования артериального давления (СМАД) использовали монитор системы «Валента». Эхокардиографию (Эхо-КГ) проводили с использованием аппарата Acuson Sequoia 512 (Siemens, США), верификацию атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей — методом ультразвуковой доплерографии на аппарате LOGIQbookXP, China. Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили по методике D. Celermajer (1999 г.) с определением прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta d$ ).

В исследование не включались пациенты с обострением инфекции мочевыводящих путей, ХБП 4–5 стадии.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы «Statistica 10.0». Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Описание количественных признаков представлено в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей — Me [Q25; Q75]. Качественные признаки представлены в виде частот или долей (в%). Межгрупповые различия оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Оценку взаимосвязи количественных признаков рассчитывали с помощью коэффициента корреляции r Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России. Все обследуемые добровольно подписали информированное согласие на включение в исследование.

## Результаты и обсуждение

Основные клинико-лабораторные показатели в группах пациентов представлены в таблице 1.



Таблица 1

## Основные клиничко-лабораторные показатели в группах пациентов

Показатель	1 группа (СД2+ПГ)	2 группа (СД2)	p
Возраст, лет	60,5 [55,0;66,0]	59,0 [53,5;63,0]	0,4118
Длительность СД, лет	11,0 [5,0;16,0]	10,0 [7,0;14,0]	0,6209
ТТГ, мкМЕ/мл	5,51 [2,93;11,08]	1,655 [1,26;2,5]	0,00000000007
T4 св., пмоль/л	12,7 [10,8;14,1]	13,85 [12,3;15,8]	0,0404
HbA1c, %	8,9 [7,9;11,3]	8,0 [7,1;9,0]	0,0253
НОМА-IR	5,7 [3,14;8,32]	2,83 [1,9;9,36]	0,027
ОХС, ммоль/л	6,29 [5,55;7,43]	5,75 [5,0;6,6]	0,0011
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84 [3,38;4,58]	3,41 [2,8;4,0]	0,0062
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,89;1,22]	1,27 [1,05;1,46]	0,0062
Триглицериды, ммоль/л	2,27 [1,76;2,8]	1,635 [1,225;2,15]	0,0012
AУ, мг/л	16,0 [5,0;50,0]	5,5 [0;20,0]	0,018
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [78,0;99,0]	85,5 [72,0;95,0]	0,044
СКФ, мл/мин/1,73 кг/м <sup>2</sup> [СКД-EPI-creat]	59,0 [50,0;72,0]	66,0 [54,0;81,0]	0,0281
Цистатин, нг/мл	1058,0 [976,55;1110,0]	1282,5 [1087,0;1417,0]	0,0321
СКФ, мл/мин/1,73 кг/м <sup>2</sup> [СКД-EPI-cys]	67,0 [63,0;74,0]	51,5 [45,0;65,0]	0,0271

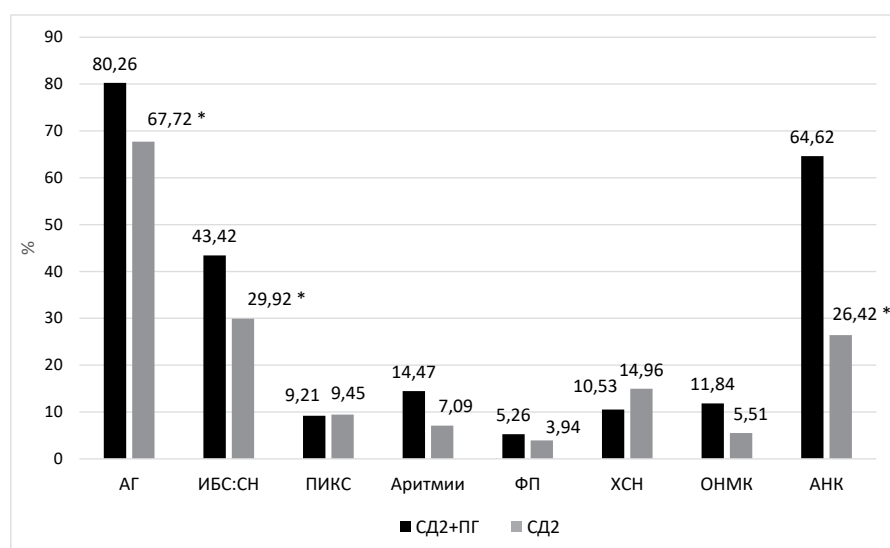
\*— достоверность различий,  $p < 0,05$ .

При межгрупповом сравнении выявлено достоверное повышение показателей углеводного (HbA1c), липидного обмена, НОМА-IR в 1 группе, что, в целом, согласуется с литературными данными: в большинстве исследований показано снижение утилизации глюкозы тканями, обусловленное инсулинорезистентностью при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЦЖ и развитие атерогенной дислипидемии при ПГ [10].

При сравнительной оценке частоты сердечно-сосудистой патологии отмечено достоверное увеличение распространенности АГ, ИБС, ангиопатии нижних конечностей (АНК) в группе СД2+ПГ, тен-

денция к увеличению частоты острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, аритмий, в том числе фибрилляции предсердий (рис. 1).

В настоящее время наряду с классической альбуминурической ДН отмечается рост НАУ-ХБП, особенно эта тенденция имеет место при СД 2 типа. Причины увеличения распространенности НАУ-ХБП: прием антигипертензивных препаратов, оказывающих антиальбуминурическое действие, повышение эффективности гиполлипидемической терапии, применение инновационных классов сахароснижающих препаратов с нефропротективным



\*— достоверность различий,  $p < 0,05$ .

Рис. 1. Частота сердечно-сосудистой патологии в группах СД2+ПГ и СД2

эффектом. С одной стороны, отмечается, что при НАУ-ХБП ниже риск развития терминальной почечной недостаточности, с другой стороны, выше риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности при СД [11].

В данном исследовании общая распространенность ХБП в 1-й группе была достоверно выше в сравнении со 2-й группой. При оценке структуры почечной патологии частота классической альбуминурической ДН различалась незначительно, а нормоальбуминурическая ХБП (НАУ-ХБП) достоверно в 2 раза чаще встречалась при коморбидной патологии (СД2+ПГ) (табл. 2).

Таблица 2

**Частота и структура патологии почек у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ**

Показатель	1 группа (СД2+ПГ)	2 группа (СД2)	p
Диабетическая нефропатия, %	21,05±4,68	17,32±3,36	0,518
НАУ-ХБП, %	32,89±5,39	16,54±3,3	0,0103
Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, %	10,53±3,52	11,02±2,78	0,9129
Всего ХБП, %	64,47±5,49	44,88±4,41	0,0058

\* — достоверность различий,  $p < 0,05$

У пациентов с НАУ-ХБП, чаще, чем при ДН, отмечалась патология ССС (рис. 2, 3). При этом ДН чаще сочеталась с ДР — в 43,75±12,81% и 72,73±9,72% случаев в 1 и 2 группах, соответственно ( $p=0,0801$ ), что свидетельствует о формировании нефро-ретиального синдрома.

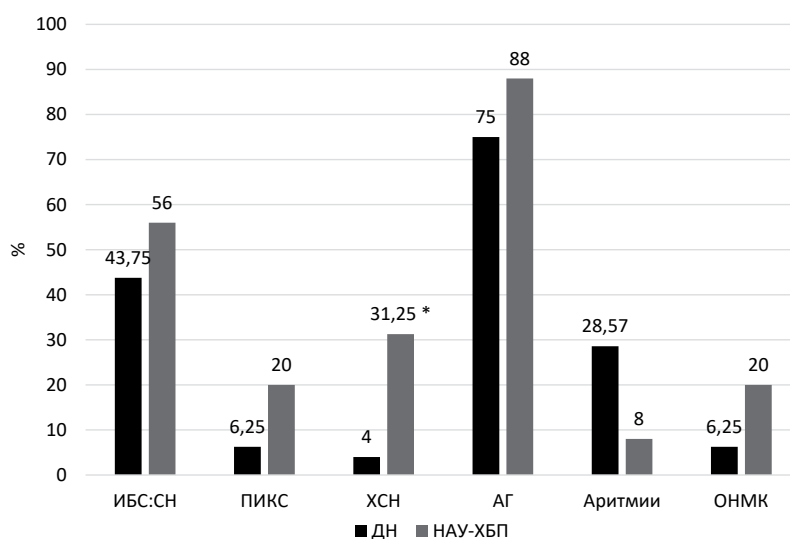
При изучении связи АГ и ХБП анализ результатов СМАД показал связь показателей СМАД с на-

рушением функции почек: суточный индекс (СИ) систолического АД (САД) и СИ диастолического АД (ДАД) у пациентов с ХБП стадии С3а и С3б были значительно ниже, чем при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в обеих группах, что свидетельствует о нарушении суточного ритма АД с недостаточным снижением его в ночное время (рис. 4). Скорость утреннего подъема САД и ДАД была значительно выше при ХБП С3а и С3б, а величина утреннего подъема САД и ДАД возрастала параллельно прогрессированию стадии ХБП.

По результатам Эхо-КГ у пациентов с ХБП С3 толщина МЖП составила 13,0 [12,0; 14,0] мм, толщина ЗСЛЖ 12,85 [12,0; 13,5] мм; при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>—12,0 [11,0; 13,0] мм ( $p=0,0462$ ) и 12,0 [11,0;13,0] мм ( $p=0,0593$ ), соответственно. Максимальный показатель IVRT отмечен при ХБП С3б стадии — 0,12 [0,10; 0,12] сек, при СКФ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>—0,095 [0,09;0,1] сек ( $p=0,0296$ ).

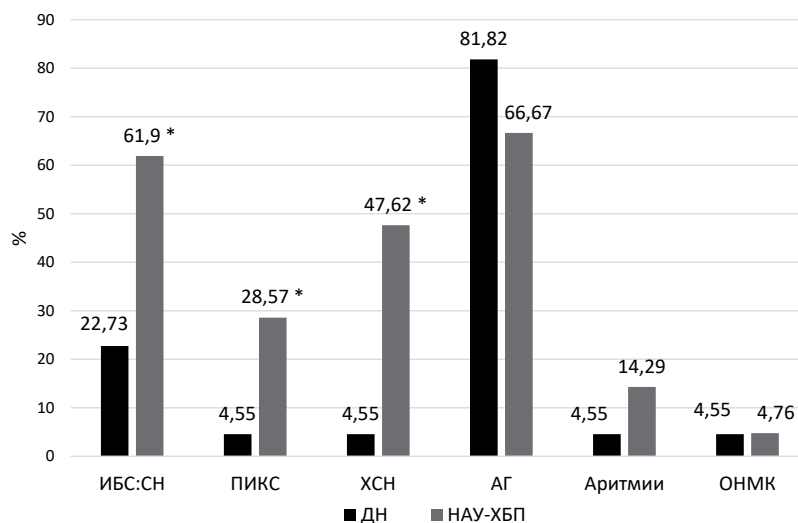
ФВЛЖ отрицательно коррелировала с уровнем креатинина ( $r=-0,2737$ ,  $p=0,047$ ), в 1-й группе — с АУ ( $r=-0,7871$ ,  $p=0,0005$ ); положительно — с СКФ-creat во 2-й группе ( $r=0,2148$ ,  $p=0,0407$ ). Показатель IVRT показал связь с СКФ-creat и СКФ-cys во 2-й группе:  $r=-0,299$  ( $p=0,0365$ ) и  $r=-0,9064$  ( $p=0,0093$ ), соответственно. Выявлена корреляционная связь массы миокарда ЛЖ с СКФ-creat в 1-й группе ( $r=-0,541$ ,  $p=0,0305$ ), СКФ-creat во 2-й группе ( $r=-0,4235$ ,  $p=0,0252$ ), СКФ-cys во 2-й группе ( $r=-0,4207$ ,  $p=0,0634$ ); с АУ в обеих группах ( $r=0,3843$ ,  $p=0,0157$ ).

В настоящее время получены убедительные данные, что цистатин С является не только ранним показателем функциональных изменений в поч-



\* — достоверность различий,  $p < 0,05$

**Рис. 2.** Частота сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ДН и НАУ-ХБП в группе СД2+ПГ



\* — достоверность различий,  $p < 0,05$ .

Рис. 3. Частота сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ДН и НАУ-ХБП в группе СД 2

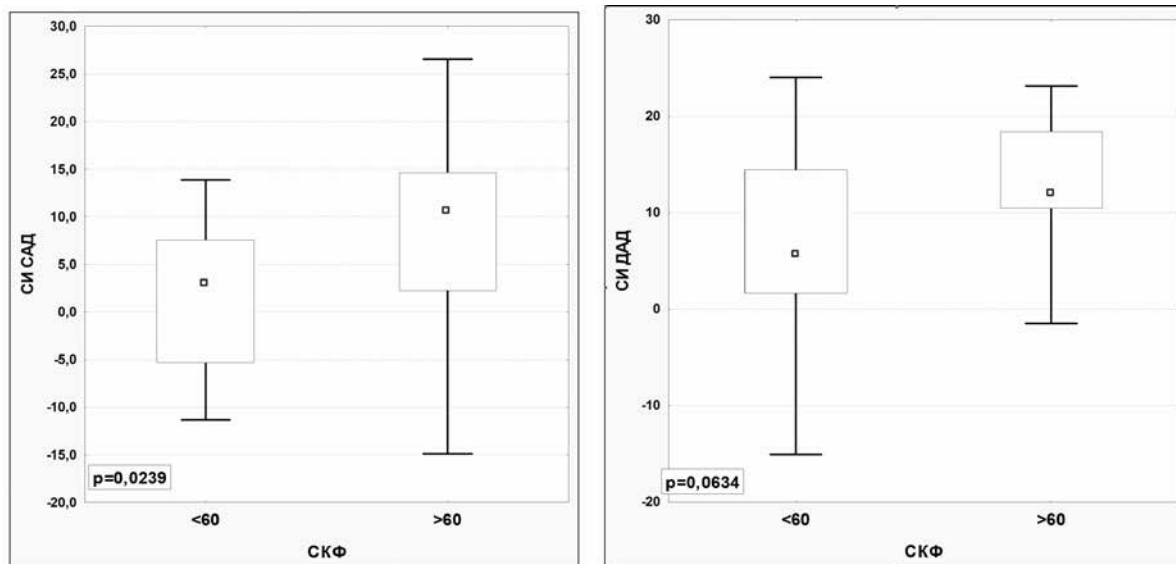


Рис. 4. Суточный индекс САД и суточный индекс ДАД в зависимости от уровня СКФ у пациентов обеих групп

ках, но и маркером КРС, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, фактором сердечно-сосудистого риска. Среди возможных механизмов называют ассоциацию показателя с системным воспалением [12]. Также опубликованы данные об изменении уровня цистатина С при нарушении функции ЩЖ, выявлено снижение его продукции при гипотиреозе [13].

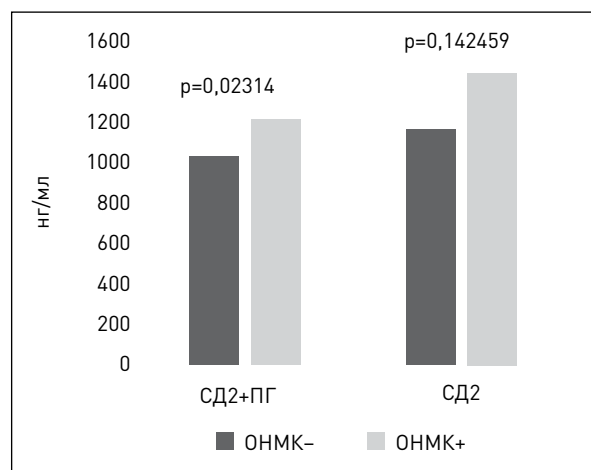
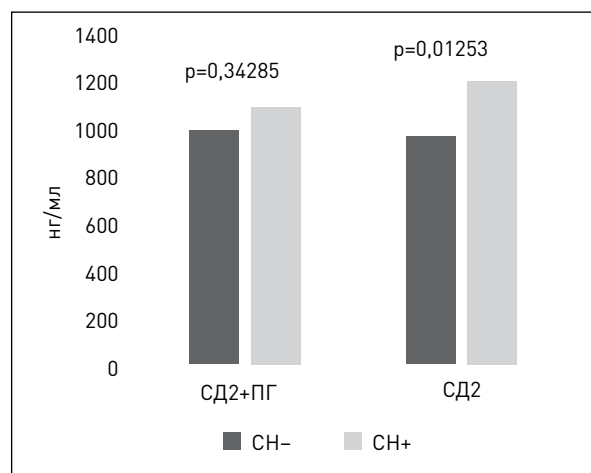
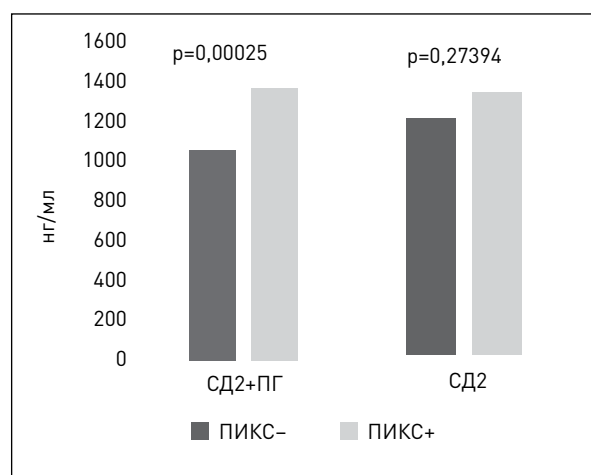
В данной работе показатель цистатина С в 1-й группе был достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы — 1019,0 [976,55;1097,5] и 1350 [1087,0;1485,0] нг/мл, соответственно, ( $p=0,008542$ ) и положительно коррелировал с уровнем Т4 св. ( $r=0,5798$ ,  $p=0,0278$ ).

Во 2-й группе концентрация цистатина С показала связь с возрастом пациентов ( $r=0,5934$ ,  $p=0,0032$ ), параметрами СМАД: вариабельность ДАД ( $r=0,6585$ ,  $p=0,0269$ ), индекс времени ДАД 24 ( $r=0,6585$ ,  $p=0,0269$ ), СИ САД ( $r=-0,4661$ ,  $p=0,0028$ ); при Эхо-КГ — с толщиной МЖП ( $r=0,3625$ ,  $p=0,1243$ ) и ЗСЛЖ ( $r=0,4566$ ,  $p=0,0033$ ), IVRT ЛЖ ( $r=0,7121$ ,  $p=0,0679$ ), индексом массы миокарда ЛЖ ( $r=0,5666$ ,  $p=0,0056$ ), с показателем ЭЗВД  $\Delta d$  ( $r=-0,6868$ ,  $p=0,0332$ ).

В группе СД2+ПГ корреляционные взаимосвязи отмечены между уровнем цистатина С и ДАД ( $r=0,4958$ ,  $p=0,0044$ ), ФВ ЛЖ ( $r=-0,3633$ ,  $p=0,0764$ ), IVRT ЛЖ ( $r=0,3286$ ,  $p=0,0893$ ), толщиной стенки

аорты ( $r=0,7595$ ,  $p=0,0028$ ), а также  $\Delta d$  ( $r=-0,2765$ ,  $p=0,1386$ ).

Отмечено повышение уровня цистатина С у пациентов с ИБС: СН и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), а также с ОНМК в анамнезе (рис. 5). Уровень цистатина С у пациентов с ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ (по данным Эхо-КГ) также был выше, чем без указанной патологии, но результаты не достигали степени достоверности.



**Рис. 5.** Показатели цистатина С в группах пациентов СД2+ПГ и СД2 с сердечно-сосудистой патологией

## Заключение

Таким образом, сочетание первичного гипотиреоза и СД 2 типа способствует повышению инсулинорезистентности, ухудшению показателей углеводного, липидного обмена, увеличению частоты сердечно-сосудистой патологии и ХБП. При этом наибольшая ассоциация сердечно-сосудистой и почечной патологии отмечается при нормоальбуминурической форме ХБП.

Высокая распространенность ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы диктуют необходимость проведения скрининга на первичный гипотиреоз у пациентов с СД 2 типа при наличии кардиоренальной патологии.

Выявленные корреляционные взаимосвязи цистатина С с показателями СМАД и эхокардиографическими параметрами позволяют рекомендовать его в качестве маркера кардиоренального синдрома при СД 2 типа.

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

## Литература/References

1. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. In: Complication diabetes mellitus: treatment and prevention. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: MIA, 2017:183–297. Russian (Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017:183–297).
2. Gulov M.K., Abdulloev S.M., Rofiev H.K. Quality of life in patients with chronic kidney disease. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2018; 26(4): 493–9. Russian (Гулов М.К., Абдуллоев С.М., Рофиев Х.К. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2018;26(4). 493–9). doi:10.23888/PAVLOVJ2018264493-499
3. Melnyk O.O. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment. Kidneys. 2017;6:2–14. Russian (Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. Почка. 2017;6:2–14). doi:10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777
4. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 93–106. Russian (Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (ч. 2): прогностическое значение, профилактика

- и лечение. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 93–106). doi:10.20514/2226–6704–2019–9–2–93–106
5. Kutyrina I.M., Rudenko T.E., Savel'eva S.A., et al. Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;3:90–6. Russian (Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А. и др. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2013;3:90–6). doi:10.14341/2072–0351–822
6. Mitchenko E.I., Mamedov M.N., Kolesnik T.V. et al. Cardiovascular risk in an urban population in Ukraine. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2014;2:13–20. Russian (Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. и др. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014; 2:16–25). doi:10.15829/2311–1623–2–2
7. Berstneva S.V. Epidemiological aspects of comorbid pathology—diabetes mellitus and hypothyroidism. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8(2): 154–63. Russian (Берстнева С. В. Эпидемиологические аспекты коморбидной патологии—сахарный диабет и первичный гипотиреоз. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2): 154–63). doi:10.23888/HMJ202082154–163
8. Kim E.O., Lee I.S., Choi Y.A., et al. Unresolved subclinical hypothyroidism is independently associated with progression of chronic kidney disease. *Int J Med Sci*. 2014;11(1): 52–9. doi:10.7150/ijms.7186
9. Melnik A.A. Thyroid dysfunction and kidney diseases. *Kidneys*. 2019;8 (1): 68–78. Russian (Мельник А.А. Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек. *Почки*. 2019;8(1): 68–78). doi:10.22141/2307–1257.8.1.2019.157798
10. Chen X., Deng S., Sena C., et al. Relationship of TSH levels with cardiometabolic risk factors in US Youth and reference percentiles for thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3): 1221–30. doi:10.1210/clinem/dgaa900
11. Klimontov V.V., Korbut A.I. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(10): 94–8. Russian (Климонтон В.В., Корбут А.И. Нормоальбинурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2018;90(10): 94–8). doi:10.26442/terarkh201890104–98
12. Velkov V.V. Cystatin C and NGAL—the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratory Services*. 2015;4(2): 38–43. Russian (Вельков В. В. Цистатин С и NGAL—маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015;4(2): 38–43). doi:10.17116/labs20154238–43
13. Kimmel M., Braun N., Alscher M.D. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(1): 9–17. doi:10.1159/000329354

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-36-42

# Ассоциация агрессивности с клинико-инструментальными показателями и риском смерти у пациентов с ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства

Пушкарев Г. С.<sup>1</sup>, Мацкеплишвили С. Т.<sup>2</sup>, Бутов Д. И.<sup>1</sup>, Кузнецов В. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия.

<sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

<sup>3</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

## Авторы

**Пушкарев Георгий Сергеевич\***, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики, ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия.

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела информационных технологий в биомедицине, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**Бутов Дмитрий Иванович**, главный врач ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия.

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, научный консультант, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

**Цель исследования** — выявить ассоциации показателя агрессивности с клинико-инструментальными параметрами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также оценить влияние агрессивности на риск смерти в течение одного года после операции.

**Материал и методы.** Исследование базировалось на данных «Проспективного регистра ЧКВ». Всего регистр содержит информацию о 1018 пациентов (764 мужчины и 254 женщины) в возрасте от 33 до 90 лет (средний возраст — 58,9±9,7 года). Для определения агрессивности использовали русскоязычную версию шкалы Кука-Медлей. Жизненный статус через один год проспективного наблюдения был определен у 986 пациентов (96,9%). В работе были использованы следующие мультивариантные анализы: бинарная логистическая регрессия и модель пропорционального риска Кокса.

**Результаты.** По данным бинарной логистической регрессии выявлена значимая ассоциация между показателем агрессивности и полом, а также тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН). За период проспективного наблюдения от всех причин умерло 24 пациента (2,4%), от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 21 пациент (2,1%). Относительный риск (ОР) для показателя агрессивности, определенного в баллах, составил для смерти от всех причин — 1,05 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–1,13,  $p=0,14$ ), для смерти от ССЗ — 1,08 (95% ДИ 1,01–1,17,  $p=0,04$ ). При анализе категориальных показателей было выявлено, что у пациентов с высоким уровнем агрессивности ОР смерти от всех причин составил — 2,28 95% ДИ 0,93–5,61,  $p=0,07$ , от ССЗ — 3,01 95% ДИ 1,14–7,94,  $p=0,03$  по сравнению с пациентами группы сравнения.

**Заключение.** Показатель агрессивности у пациентов с ИБС после ЧКВ был независимо и значимо ассоциирован с полом и тяжестью ХСН, а также с риском смерти от ССЗ в течение одного года после операции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, агрессивность, психосоциальные факторы риска, чрескожные коронарные вмешательства.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 15.06.2021

Принята: 25.08.2021

## The association between aggressiveness, clinico-instrumental features and the mortality risk in patients with CAD after percutaneous coronary intervention

Pushkarev G. S.<sup>1</sup>, Matskeplishvili S. T.<sup>2</sup>, Butov D. I.<sup>1</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia.

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University Clinic and Medical Research and Educational Center, Moscow, Russia.

<sup>3</sup> Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

### Authors

**Georgiy S. Pushkarev**, Ph.D., doctor of ultrasound diagnostics of the Radiology Department of the Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia.

**Simon T. Matskeplishvili**, Ph.D., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head of the Information and Technologies in Biomedicine Department, Lomonosov Moscow State University Clinic and Medical Research and Educational Center, Moscow, Russia.

**Dmitriy I. Butov**, head of the Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia.

**Vadim A. Kuznetsov**, doctor of science, professor, scientific consultant of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

### Summary

**Objective.** To identify the association between the aggressiveness and clinico-instrumental features in patients with coronary artery disease (CAD) after percutaneous coronary intervention (PCI) and to assess the impact of aggressiveness on mortality risk during one-year follow-up after the surgery.

**Materials and methods.** The study was based on the data of "Prospective Registry of PCI". The registry contains the information about 1080 patients (764 men and 254 women) aged from 33 to 90 years (average age — 58,9±9,7 years). The Russian version of Cook and Medley hostility scale was used to assess the level of aggressiveness. Life status after one year of prospective observation was determined in 986 patients (96.9%). The statistical analysis included: binary logistic regression and Cox proportional hazards model.

**Results.** The binary logistic regression analysis revealed significant association between the level of aggressiveness, gender, and the severity of chronic heart failure (CHF). During the follow-up, 24 (2.4%) of patients died from all causes and 21 (2.1%) — from cardiovascular diseases (CVDs). Relative risk (RR) for the parameter of aggressiveness, which was assessed in points, for all-cause mortality was 1,05 (95% CI 0,98–1,13,  $p=0,04$ ), for cardiovascular mortality — 1,08 (95% CI 1,01–1,17,  $p=0,04$ ). The analysis of categorical variables revealed that in patients with high level of aggressiveness the RR for all-cause mortality was 2,28 with 95% CI from 0,93 to 5,61,  $p=0,07$ , and for cardiovascular mortality 3,01 with 95% CI from 1,14 to 7,94,  $p=0,03$  compared with patients from the control group.

**Conclusion.** *The parameter of aggressiveness in patients with CAD after PCI was independently and significantly associated with gender and CHF severity, as well as with the risk of cardiovascular mortality during 1-year follow-up.*

*Keywords:* coronary artery disease, aggressiveness, psychosocial risk factors, percutaneous coronary interventions.

**Conflict of interest:** None declared.

Received: 15.06.2021

Accepted: 25.08.2021

## Список сокращений

АД — артериальное давление

КС — коронарное стентирование

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ЛЖ — левый желудочек

ОКС — острый коронарный синдром

ОР — относительный риск

ОТ — окружность талии

ОШ — отношение шансов

САД — систолическое АД

СД — сахарный диабет

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФК — функциональный класс

ФП — фибрилляция предсердий

ФР — факторы риска

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца

SYNTAX — SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery

## Введение

Кардиоваскулярные заболевания, по-прежнему, занимают ведущее место среди причин смерти в развитых и в большинстве развивающихся стран [1]. В нашей стране значительное воздействие на развитие, прогрессирование и смертность от кардиоваскулярных заболеваний оказывают психосоциальные факторы риска (ФР) [2]. Анализ последних данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время большое внимание уделяется проблеме ассоциаций психосоциальных ФР с тяжестью клинического течения кардиоваскулярных заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Например, в настоящее время убедительно показано, что социальная изоляция, враждебность, депрессия отрицательно влияют на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, многократно повышая риск смерти [4].

Цель работы — оценка распространенности высоких значений агрессивности у пациентов с ИБС по данным «Перспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)», которая позволит выявить ассоциации агрессивности с клинико-инструментальными показателями и оценить её влияние на риск смерти в течение одного года после операции коронарного стентирования (КС).

## Материал и методы

Исследование базировалось на данных «Перспективного регистра ЧКВ», имеющего государственную регистрацию базы данных № 2020621655 [5]. Всего регистр содержит информацию о 1018 пациентов (764 мужчины и 254 женщины) в возрасте от 33 до 90 лет (средний возраст  $58,9 \pm 9,7$  лет). В клинической части базы данных содержится информация об анамнезе заболевания, сопутствующей патологии, курении, употреблении алкоголя, основных антропометрических данных (офисное артериальное давление (АД), рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)), а также данные о биохимическом исследовании крови, в том числе показатели липидного профиля сыворотки крови. Помимо этого, электронная база содержит параметры ЭКГ, эхокардиографии и коронароангиографии пациентов до проведения ЧКВ. Перспективная часть регистра содержит информацию о жизненном статусе 986 пациентов (96,9%), полученную через один год после проведенного вмешательства.

Данные по устойчивой черте характера — агрессивности были получены при использовании шкалы Кука-Медлей (Cook-Medley Hostility Scale) в адаптации Собчик Л. Н. [6]. Шкала обладает высокой надежностью и валидностью [7]. Опросник состоит из 27 вопросов и 3 субшкал: субшкалы



цинизма, субшкалы агрессивности и субшкалы враждебности. В шкале Кука-Медлей в адаптации Собчик Л.Н. применяется шкала Лайкерта, состоящая из 6 пунктов с градацией ответов от 1 («Никогда») до 6 («Обычно»). Итоговый балл вычислялся путем суммирования баллов по всем вопросам, относящимся к субшкале агрессивности. Для выделения уровней агрессивности был проведен квартильный анализ полученных баллов по субшкале агрессивности. Так, пациентов, набравших больше 75 процентиля распределения баллов по субшкале агрессивности выделяли в группу с высоким значением агрессивности. Тех же пациентов, которые набрали суммарное количество баллов меньше 75 процентиля относили к группе сравнения. В «Перспективном регистре ЧКВ» содержится полная информация о 947 анкетах пациентов. Таким образом, отклик на анкетирование составил 93%. Проведенное исследование было одобрено в локальном этическом комитете, пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ (фирма SPSS Inc., версия 21). Показатели были представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, не являющемся нормальным — непараметрический критерий Манна–Уитни. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности в двух группах использовали критерий «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ). Мультивариантный анализ проводили при помощи бинарной логистической регрессии, при этом рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) ОШ. Мультивариантная регрессионная модель пропорционального риска Кокса использовалась для оценки относительного риска (ОР) смерти и его 95% ДИ. В качестве кофакторов выступали: пол, возраст, злоупотребление алкоголем, курение, значения ИМТ и АД (систолического и диастолического), содержание общего холестерина, наличие фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД), показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тяжесть ХСН (функционального класса (ФК) по NYHA), а также острый коронарный синдром (ОКС)

при поступлении и тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.

## Результаты

Средний балл по шкале агрессивности Кука-Медлей составил  $29,6 \pm 6,6$  баллов. Высокий уровень агрессивности наблюдался у 217 пациентов (22,9%). Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей у пациентов в зависимости от уровней агрессивности представлена в таблице 1.

Группы значимо различались по гендерному составу. Среди пациентов с высоким значением агрессивности доля мужчин оказалась выше ( $p=0,004$ ). У лиц с высоким уровнем агрессивности также была обнаружена статистическая тенденция к более низким значениям систолического АД (САД) ( $p=0,058$ ) и более частому выявлению тяжелых ФК ХСН ( $p=0,058$ ). В отношении ФВ ЛЖ обна-

Таблица 1

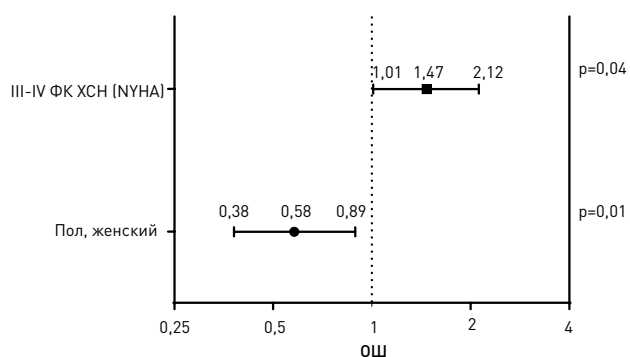
**Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей у пациентов в зависимости от уровня агрессивности**

Показатели	Группа сравнения, (n=730)	Высокие значения агрессивности, (n=217)	p	
Мужской пол, %	74,4	83,9	0,004	
Возраст, лет	$58,3 \pm 9,0$	$58,4 \pm 9,5$	0,96	
Постинфарктный кардиосклероз, %	44,1	43,3	0,84	
Регулярные курильщики, %	40,1	40,1	0,99	
Злоупотребление алкоголем, %	8,4	8,8	0,85	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$30,4 \pm 5,2$	$30,9 \pm 5,0$	0,38	
ОТ, см	$101,3 \pm 12,7$	$102,2 \pm 11,0$	0,29	
Артериальная гипертония, %	89,7	87,6	0,37	
САД, мм рт.ст.	135,7/20,4	131,6/20,3	0,058	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83,7/11,2	82,0/12,8	0,21	
Гиперхолестеринемия, %	61,4	63,6	0,56	
Общий холестерин, ммоль/л	$4,98 \pm 1,27$	$5,02 \pm 1,32$	0,73	
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	$3,18 \pm 1,11$	$3,24 \pm 1,17$	0,73	
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$1,16 \pm 0,37$	$1,11 \pm 0,31$	0,10	
Триглицериды, ммоль/л	$1,74 \pm 1,06$	$1,80 \pm 1,14$	0,51	
ФК сердечной недостаточности (NYHA), %	I–II	79,3	73,1	0,058
	III–IV	20,7	26,9	
СД, %	20,8	22,6	0,58	
ФП, %	9,2	11,1	0,42	
ОКС при поступлении, %	31,8	35,5	0,31	
ФВ ЛЖ, %	$54,1 \pm 8,4$	$52,2 \pm 9,3$	0,009	

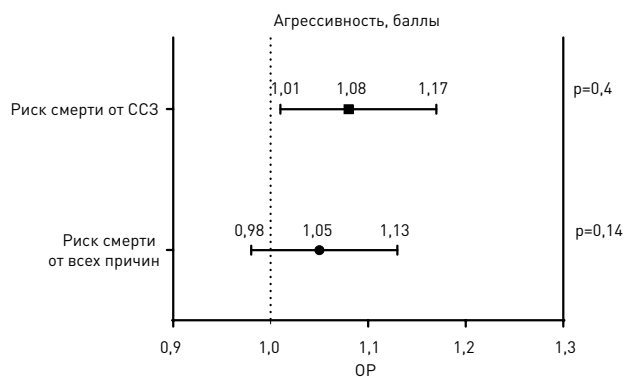
руживалась следующая зависимость: пациенты с высоким значением агрессивности имели более низкий показатель ФВ ЛЖ ( $p=0,009$ ). По остальным показателям группы статистически значимо не различались.

По данным коронароангиографии и непосредственным результатам ЧКВ, статистически значимых различий между группами в зависимости от уровней агрессивности выявлено не было (табл. 2). Наблюдалась тенденция к более частому поражению передней межжелудочковой артерии ( $p=0,07$ ).

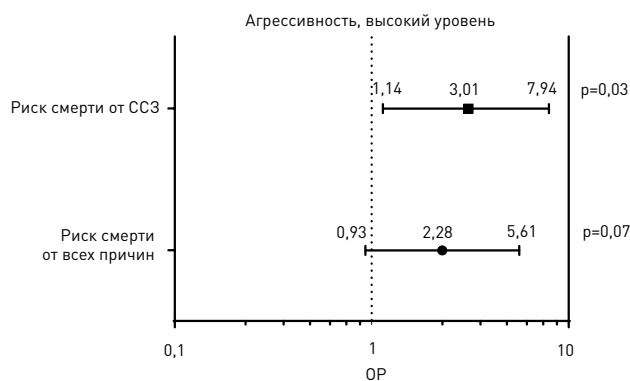
При проведении мультивариантного анализа в качестве коварианта в модель включали все переменные в отношении которых были обнаружены статистически значимые различия или была выявлена тенденция в появлении этих различий. Применение бинарной логистической регрессии выявило независимую ассоциацию между высоким значением агрессивности и следующими параметрами: полом и тяжестью ХСН (рис. 1). Таким образом, для женщин вероятность оказаться в группе с высоким значением агрессивности была приблизительно в 2 раза ниже, чем для мужчин ( $p=0,01$ ). Для пациентов с тяжелыми проявлениями ХСН шанс быть отнесенными



**Рис. 1.** Независимые ассоциации показателей с высоким уровнем агрессивности у больных ИБС после перенесенного ЧКВ



**Рис. 2.** Ассоциации количественного показателя агрессивности в баллах с риском смерти (мультивариантная модель)



**Рис. 3.** Ассоциации категориального показателя агрессивности с риском смерти (мультивариантная модель)

Таблица 2

**Сравнительная характеристика ангиографических показателей и результатов ЧКВ в зависимости от уровней агрессивности**

Показатели		Группа сравнения, (n=730)	Высокий уровень агрессивности, (n=217)	p
Стенозы ствола левой коронарной артерии	%	1,5	1,4	0,89
Стенозы передней межжелудочковой артерии	%	57,3	64,1	0,07
Стенозы огибающей ветви	%	25,3	26,7	0,68
Стенозы правой коронарной артерии	%	44,2	43,3	0,81
Стенозы артерий второго порядка	%	26,4	27,6	0,72
Однососудистое поражение	%	60,8	58,5	0,41
Двухсосудистые поражения	%	25,8	24,4	
Многососудистые поражения	%	13,4	17,1	
Количество баллов SYNTAX	ед.	10,1±7,4	11,1±8,7	0,25
Количество стентов	шт.	1,33±0,67	1,33±0,69	0,93
Оптимальный результат ЧКВ	%	98,1	98,2	0,94
Диссекция артерии	%	2,6	1,9	0,51

к группе с высокой агрессивностью увеличивался приблизительно в 1,5 раза ( $p=0,04$ ).

В течение проспективного наблюдения умерло 24 (2,4%) пациента от всех причин и 21 (2,1%) пациент от ССЗ. Как видно из рис. 2, 3, после учета сопутствующих факторов, агрессивность была статистически значимо ассоциирована с риском смерти от ССЗ. Так, при увеличении показателя агрессивности на один балл, риск смерти от ССЗ увеличился на 8% ( $p=0,04$ ). А у пациентов, отнесенных к группе с высоким значением уровня агрессивности, ОР смерти от ССЗ оказался в 3 раза выше, по отношению к группе сравнения ( $p=0,03$ ).

## Обсуждение

Во многих исследованиях было показано, что мужской пол чаще ассоциирован с агрессивным поведением [8], что вероятно связано с мужским половым гормоном — тестостероном. В настоящее время связь агрессивного поведения с высокой концентрацией тестостерона хорошо доказана [9, 10].

По данным литературы агрессивность является ФР развития гипертензии [11]. Однако, по результатам проведенного анализа была выявлена статистическая тенденция к снижению САД в группе пациентов, у которых наблюдался высокий уровень агрессивности. В этом случае нельзя исключить влияние вмешивающихся факторов (конфаундингов). Так, например, пациенты с выраженным уровнем агрессивности имели более высокие классы ХСН и, соответственно, более низкую ФВ ЛЖ, что вероятно и обусловило более низкие цифры САД в данной группе пациентов. Наиболее распространенные механизмы, предлагаемые для объяснения влияния агрессивности на развитие и прогрессирование ССЗ, включают эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов и провоспалительных цитокинов [12, 13]. С другой стороны, поведенческие механизмы, такие как: низкая комплаентность, отказ от изменения образа жизни и недостаточное участие в кардиологической реабилитации, которые свойственны людям с высокой агрессивностью, также могут утяжелять клиническую картину имеющегося ССЗ, в том числе и ХСН. Этим, вероятно, можно и объяснить ассоциацию между агрессивностью и более тяжелым течением ХСН, по данным бинарной логистической регрессии [14]. Есть исследования, в которых показана связь между агрессивностью и частотой госпитализаций у пациентов с ХСН [15]. Таким образом, можно предположить, что избыточная агрессивность может быть независимым ФР более тяжелого течения ХСН.

В настоящем исследовании показано, что высокие уровни агрессивности независимо ассоциированы с трехкратным увеличением риска смерти от ССЗ. В исследовании К.М. Appleton и других [16] также обнаружена независимая ассоциация показателя враждебности, определенного по шкале

Кука-Медлей, с риском смерти от всех причин (ОР 1,14, 95% ДИ 1,01–2,29). По результатам метаанализа Y. Chida и других агрессивность и враждебность ассоциировались с повышенным риском сердечно-сосудистых событий как у здоровых людей (1,19; 95% confidence interval [CI]: 1,05 to 1,35,  $p=0,008$ ), так и у больных с ССЗ (1,24; 95% CI: 1,08 to 1,42,  $p=0,002$ ) [17]. По данным других авторов, связь враждебности с риском неблагоприятных событий сомнительна [12] или вовсе отсутствует [18]. Так, например, в исследовании Wong J. M. и других, агрессивность была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (ОР 1,68,  $p<0,0001$ ), однако эта ассоциация теряла статистическую значимость при добавлении в мультивариантную модель таких поведенческих факторов риска как курение и гиподинамия (ОР 1,25,  $p<0,13$ ) [18]. Авторы, которые в своих исследованиях не подтвердили независимую ассоциацию агрессивности с риском смерти от ССЗ, полагают, что агрессивность сама по себе не имеет патогенетической основы, а реализует свое негативное действие через другие биологические и поведенческие факторы [12], в частности, через нездоровый образ жизни (недостаточную физическую активность, чрезмерное употребление алкоголя, курение, нездоровое питание и т. д.) [17]. В ряде работ была продемонстрирована отчетливая связь враждебности/агрессивности с низким социально-экономическим статусом, низким уровнем образования и небольшим показателем социальной поддержки, а также с общей неудовлетворенностью семейными отношениями [19], что, в свою очередь, также могло усугубить влияние рассматриваемых факторов на риск смерти.

## Заключение

Таким образом, показатель агрессивности у пациентов с ИБС после ЧКВ был независимо и значимо ассоциирован с полом и тяжестью ХСН, а также с риском смерти от ССЗ в течение одного года после операции.

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

## Литература / References

1. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1): 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
2. Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2018;6(19): 32–36. Russian (Мамедов М. Н. Динамика

- факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19): 32–36.
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
  4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13): 1635–701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
  5. Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., Pushkarev G.S., et al. Prospective registry of percutaneous coronary interventions. Database registration certificate 2020621655, 09/11/2020. Application No. 2020621536 dated 02.09.2020. Russian (Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Пушкарев Г.С. и др. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств. Свидетельство о регистрации базы данных 2020621655, 11.09.2020. Заявка № 2020621536 от 02.09.2020. eLIBRARY ID: 43964283).
  6. Barkanova O.V. Methods for diagnosing the emotional sphere. Psychological workshop. Krasnoyarsk: Litera-Print, 2009. p. 237 Russian (Барканова О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы. Психологический практикум. Красноярск: Литера-Принт, 2009. 237 с).
  7. Liehr P., Meininger J.C., Mueller W.H., et al. Psychometric testing of the adolescent version of the Cook-Medley hostility scale. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 2000 Apr-Jun;23(2): 103–16. doi: 10.1080/01460860050121420
  8. Nurmukhametova I.F., Galyautdinova S.I. Understanding aggressiveness and age dynamics of its manifestations. *Bulletin of Bashkir University*. 2010;4(15): 1326–1329. Russian (Нурмухаметова И.Ф., Галяутдинова С.И. Понимание агрессивности и возрастная динамика ее проявлений. *Вестник Башкирского университета*. 2010;4(15): 1326–1329. eLIBRARY ID: 15589803)
  9. Batrinos M.L. Testosterone and aggressive behavior in man. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(3): 563–568. doi:10.5812/ijem.3661
  10. Kaldewaij R., Koch S.B.J., Zhang W., et al. High Endogenous Testosterone Levels Are Associated With Diminished Neural Emotional Control in Aggressive Police Recruits. *Psychol Sci*. 2019 Aug;30(8): 1161–1173. doi: 10.1177/0956797619851753
  11. Tilov B., Semerdzhieva M., Bakova D., et al. Study of the relationship between aggression and chronic diseases (diabetes and hypertension). *J Eval Clin Pract*. 2016 Jun; 22(3): 421–4. doi: 10.1111/jep.12502. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26696247.
  12. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W., et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5): 637–51. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.005
  13. Sher L.D., Geddie H., Olivier L., et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Aug 1;319(2): H488–H506. doi: 10.1152/ajpheart.00244.2020
  14. Von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jan 20;142:w13502. doi: 10.4414/smw.2012.13502.
  15. Keith F., Krantz D.S., Chen R., et al. Anger, hostility, and hospitalizations in patients with heart failure. *Health Psychol*. 2017 Sep;36(9): 829–838. doi: 10.1037/hea0000519. Epub 2017 Jun 26.
  16. Appleton K.M., Woodside J.V., Arveiler D. et al. A Role for Behavior in the Relationships Between Depression and Hostility and Cardiovascular Disease Incidence, Mortality and All-Cause Mortality: the Prime Study. *Ann Behav Med*. 2016; 50(4): 582–591. doi: 10.1007/s12160-016-9784-x
  17. 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: 1.11. 36–946. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.044
  18. Wong J.M., Na B., Regan M.C., Whooley M.A. Hostility, health behaviors, and risk of recurrent events in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc*. 2013 Sep 30;2(5): e000052. doi: 10.1161/JAHA.113.000052
  19. Christensen U., Lund R., Damsgaard M.T., et al. Cynical hostility, socioeconomic position, health behaviors and symptom load: a cross-sectional analysis in a Danish population-based study. *Psychosom Med*. 2004 Jul-Aug; 66(4): 572–7. doi: 10.1097/01.psy.0000126206.35683.d1



DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-43-51

# Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы

**Маль Г. С., Смахтина А. М.**

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

## Авторы

**Маль Галина Сергеевна\***, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

**Смахтина Ангелина Михайловна**, лаборант НИИ Экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

*Изучение вопросов, касающихся нарушений липидного обмена, не теряет своей актуальности уже на протяжении многих лет, из-за высокой корреляции с сердечно-сосудистым риском и лидирующих позиций смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Своевременная диагностика и лечение дислипидемий способствует увеличению эффективности терапии, что выражается в улучшении качества и увеличении продолжительности жизни пациентов. В обзорной статье рассматриваются современные представления о фенотипах вторичных дислипидемий и их причинах.*

**Ключевые слова:** вторичная гиперлипидемия, факторы риска дислипидемий, фенотипы вторичной гиперлипидемии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 15.07.2021

Принята: 02.09.2021

## Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes, and inducing factors

Mal G. S., Smakhtina A. M.

Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia Federation, Kursk, Russia.

## Authors

**Galina S. Mal**, doctor of medical science, professor, Head of the Department of Pharmacology of the Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia Federation, Kursk, Russia.

**Angelina M. Smakhtina**, laboratory assistant of the Scientific and Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia Federation, Kursk, Russia.

**Abstract.** *The investigations related to lipid metabolism disorders have been relevant for many years, due to its correlation with cardiovascular risk and the leading positions of cardiovascular mortality. Timely diagnosis and treatment of dyslipidemia increases therapy effectiveness and, therefore, improves the quality and increases life expectancy. This review article examines current understanding of the secondary dyslipidemia phenotypes and its causes.*

**Key words:** *secondary hyperlipidemia, risk factors for dyslipidemia, phenotypes of secondary hyperlipidemia.*

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 15.07.2021

Accepted: 02.09.2021

## Список сокращений

ГЛП	— гиперлипидемия	ССС	— сердечно-сосудистая система
ДЛП	— дислипидемия	ТГ	— триацилглицериды
ЛПЛ	— липопротеинлипаза	ХБП	— хроническая болезнь почек
МС	— метаболический синдром	ХМ	— хиломикроны
НАЖБП	— неалкогольная жировая болезнь печени	ХС	— общий холестерин
НАНД	— никотинамидадениндинуклеотид	ХС ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
РА	— ревматоидный артрит	ХС ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
СД	— сахарный диабет	ХС ЛОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
СКВ	— системная красная волчанка	ХС ЛППП	— липопротеиды промежуточной плотности
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и по сей день занимают первые позиции в структуре причин смертности и инвалидизации населения. По данным Росстата смертность от заболеваний системы кровообращения за 2020 г. составила 938538 человек, что на 11,6% выше, чем в 2019 г. [11, 33]. Рост смертности от ССЗ вероятно связан с пандемией COVID-19, так как возбудитель инфекции может вызывать полиорганную недостаточность, в том числе сердечно-сосудистой системы (ССС) [4]. Широкая распространенность ССЗ говорит о необходимости проведения профилактических мер, направленных на улучшение качества жизни пациентов путем минимизации модифицируемых факторов риска.

На данном этапе дислипидемии (ДЛП) рассматриваются как основной фактор формирования и прогрессирования атеросклероза у пациентов с различными нозологиями, поэтому нормализация липидного профиля пациентов является необходимой мерой для снижения сердечно-сосудистого риска [7]. За последние годы регистрируется рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), ожирением и др., то есть отмечается увеличение распространенности предрасполагающих к развитию вторичных гиперлипидемий (ГЛП) [10]. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ по-

зволило установить высокую распространенность атерогенных дислипидемий в российской популяции [26]. Согласно данным различных источников среди лиц с нарушением липидного обмена до 30% имеют вторичную гиперлипидемию [5]. Актуальность исследования дислипидемий не снижается и в условиях новой коронавирусной инфекции, ведь они могут являться причиной снижения резистентности организма к воздействию факторов внешней среды, что увеличивает риск присоединения вирусной инфекции [2, 38].

В статье представлены современные представления о фенотипах вторичной дислипидемии и ее причинах.

## Определение вторичной гиперлипидемии

Вторичная гиперлипидемия является нарушением липидного обмена, индуцированным некоторыми заболеваниями, гормональными изменениями и приемом лекарственных препаратов. Необходимо дифференцировать первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) ГЛП, так как тактика ведения больных принципиально отличается в зависимости от этиологии дислипидемии [21]. В отличие от наследственных дислипидемий изменения в липидном обмене обычно умеренной степени вы-

раженности, поэтому атеросклеротические бляшки могут отсутствовать. Но если патологический процесс протекает длительно, запускается атерогенез.

### Фенотипы вторичной гиперлипидемии

Существует несколько классификаций гиперлипидемий. В настоящее время ВОЗ утвердила классификацию, разработанную D. Fredrickson (1965), основанную на биохимических признаках дислипидемий [21], но в повседневной клинической практике она используется редко, так как возникает ряд трудностей, связанных с методикой [5]. Поэтому классификация Френдрикса чаще используется в научных исследованиях. Следует отметить, что классификация (табл. 1) устанавливает тип гиперлипидемии независимо от этиологии, а также риск атерогенеза в зависимости от вида дислипидемии: IIa, IIb и III типы являются атерогенными; I, IV и V типы — «относительно» атерогенными [21].

Сегодня используется упрощенный вариант, основанный на измерении липидов натошак (общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)). На основании этой классификации выделяют преобладающую гиперхолестеринемию, преобладающую гипертриглицеридемию, смешанную гиперлипидемию и атерогенную гиперлипидемию (табл. 2) [7]. Такая

классификация обусловлена клиническими исследованиями, указавшими на различную степень сердечно-сосудистого риска в зависимости от повышения различных липидных фракций [5].

### Индуцирующие факторы

Наиболее частыми эндокринными причинами гиперлипидемии являются: гипотиреоз, синдром Кушинга, неконтролируемый СД, ожирение, гиперпаратиреоз, дефицит гормона роста, беременность [5]. К лекарственным средствам, индуцирующим развитие вторичной гиперлипидемии, относятся: неселективные бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической энергии, глюкокортикоиды, пероральные эстрогены, психотропные препараты, анаболические стероиды, антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз), тиазиды, циклоспорин, циметидин, барбитураты, ретиноиды [7, 23, 24]. К другим причинам, индуцирующим развитие ГЛП, следует отнести: хроническую болезнь почек, первичный билиарный цирроз печени, врожденную атрезию желчных протоков, системную красную волчанку, нервную анорексию, артериальную гипертензию, парапротеинемию, ожоги, инфекции, злоупотребление алкоголем, курение, питание с избыточным содержанием рафинированных углеводов и транс-жиров [1, 10, 20, 29]. Нам представляется важным оценить вклад фак-

Таблица 1

**Классификация ГЛП по Френдриксу, рекомендованная ВОЗ, и наиболее распространенные причины, вызывающие развитие и прогрессирование нарушений липидного обмена**

Тип ГЛП	Синоним	Увеличение уровня липопротеинов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Доля в структуре ДЛП (%)	Вторичные причины
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ, ХС	--	<1	Системная красная волчанка
IIa	Гиперхолестеринемия	ХС ЛПНП	ХС	+++	10	Гипотиреоз
IIb	Комбинированная ГЛП	ХС ЛПНП, ХС ЛОНП	ХС, ТГ	+++	40	СД, нефротический синдром, нервная анорексия
III	Наследственная дис-бета-липопротеидемия	ХС ЛППП	ТГ, ХС	+++	<1	Абдоминальное ожирение, СД, гипотиреоз
IV	Наследственная гипертриглицеридемия	ХС ЛОНП	ТГ	+	45	ХБП, СД, алкоголь
V	Смешанная ГЛП	ХМ, ХС ЛОНП	ТГ, ХС	+	5	Тиазидные диуретики, пероральные контрацептивы, бета-адреноблокаторы, алкоголь

Таблица 2

**Современная классификация ГЛП**

Тип ГЛП	ХС	ХС ЛПНП	ТГ	ХС ЛПВП
Гиперхолестеринемия	+	+	Без изменений	Без изменений
Гипертриглицеридемия	Без изменений	Без изменений	+	Без изменений
Смешанная ГЛП	+	+	+	Без изменений
Атерогенная ГЛП	+ / Без изменений	+ / Без изменений	+	Снижение

торов риска в развитие патологических состояний, связанных с нарушениями липидного обмена, с учетом последних литературных данных.

## **Нарушения питания**

Питание, алкоголь, и хронический стресс вносят существенный вклад в развитие дислипидемий.

### **Транс-жиры**

Транс-жиры увеличивают синтез эндогенного холестерина печенью и аполипопротеина В (АпоВ-100), что приводит к повышению ХС ЛПНП, уменьшению ХС ЛПВП и увеличению атерогенного индекса.

### **Насыщенные жиры**

Насыщенные жирные кислоты воздействуют на трансляцию рецепторов ХС ЛПНП путем снижения экспрессии мРНК, что приводит к увеличению их концентрации. Следует подчеркнуть, что помимо молекулярных нарушений существует другой механизм развития гиперлипидемии: во время метаболизма насыщенных жирных кислот образуются хиломикроны и ХС ЛОНП (липопротеиды очень низкой плотности) уменьшенного размера, обладающие высокой атерогенностью [7].

### **Легкоусвояемые углеводы**

Потребление продуктов с высоким гликемическим индексом увеличивает выделение инсулина поджелудочной железой, который активирует ГЛЮТ-4, который переносит поступившую глюкозу в клетки жировой и мышечной ткани. Из-за увеличенного синтеза, восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), моносахарид преобразовывается до жирных кислот, что вызывает развитие триглицеридемии [9].

### **Алкоголь**

Злоупотребление алкоголем негативно влияет на уровень триглицеридов в крови, вызывая триглицеридемию. Этанол влияет на митохондрии гепатоцитов, что снижает окисление жирных кислот и приводит к жировой дистрофии печени [7]. При метаболизме этилового спирта образуется большое количество восстановленного НАДН, который запускает биосинтез жирных кислот. Ацетальдегид — метаболит, образующийся при катаболизме этанола, активирует липогенез за счет подавления генов, вовлеченных в метаболизм жирных кислот. Из-за активного синтеза жирных кислот происходит накопление малонилкоэнзима А, подавляющего их транспорт в митохондрии, что приводит к их накоплению и увеличению уровня в плазме крови [6, 32]. Алкоголь снижает секрецию ХС ЛОНП за

счет ингибирования синтеза аполипопротеинов и фосфатидилхолина — наиболее распространенного фосфалипида клеточных мембран [10, 32].

### **Стресс**

Стресс способствует развитию дислипидемий, за счет воздействия глюкокортикоидов, катехоламинов и нейропептида Y, повышающих аппетит, что способствует стрессовому перееданию, преимущественно за счет пищи, содержащей высокий уровень насыщенных жиров и холестерина. Необходимо отметить, что гормоны стресса влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывая увеличение концентрации триацилглицеридов в крови [10].

## **Соматические заболевания как причина вторичных дислипидемий**

Основные заболевания и их эффекты на липидный обмен представлены в таблице 3 [10, 12, 14, 18, 19, 27, 28, 36, 37], но определенные нозологии необходимо рассмотреть подробнее.

### **COVID-19**

Особой актуальностью сейчас обладают статьи, посвященные новой коронавирусной инфекции (возбудитель — SARS-CoV-2), так как пандемия играет важную социальную, медицинскую и экономическую роль [16]. В зарубежных исследованиях был проанализирован липидный профиль пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. В результате были получены следующие данные: наблюдалась триглицеридемия, уровень общего холестерина, ХС ЛПВП снижался, концентрация ХС ЛОНП значительно увеличивалась. Примечательно, что отношение Apo-B к Apo-A1 заметно увеличивалось приблизительно в 2 раза, что указывает на повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с COVID-19 [3, 34]. Вероятно, подобные изменения можно объяснить гепатопатией, которая нередко определяется у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией [22].

### **СПИД**

Общеизвестным фактом является, что антиретровирусные препараты могут индуцировать развитие вторичной ГЛП [15]. Однако есть данные, что ВИЧ может стать причиной дислипидемии. У пациентов отмечается повышенный уровень триацилглицеридов, сниженный уровень липопротеидов высокой и низкой плотности. Существует мнение, что патогенез нарушения липидного обмена при ВИЧ-инфекции связан с увеличенной продукцией



интерферона  $\alpha$ , что связано с снижением клиренса триглицеридов [13].

### **Ожирение**

При ожирении за счет накопления в печени триацилглицеридов, развившегося из-за повышенной концентрации свободных жирных кислот в крови, стимулируется секреция ХС ЛОНП, что тормозит липолиз хиломикрон из-за конкурентного ингибирования липопротеинлипазы. Липолиз осложняется снижением экспрессии мРНК липопротеинлипазы в жировой и мышечной ткани. В результате запуска обмена эфиров помощью СЕТР между липопротеинами высокой, низкой и очень низкой плотности снижается уровень ХС ЛПВП и содержание ТГ в ХС ЛПНП. Дислипидемия при ожирении является типичной для метаболического синдрома (МС) [10].

### **Сахарный диабет 2 типа**

Эндокринные нарушения занимают особое место в структуре причин нарушений липидного обмена из-за их высокой распространенности, в частности СД 1 и 2 типа. Дислипидемия развивается у 72–85% пациентов с СД 2 типа [10]. В связи со снижением регуляторного влияния инсулина усиливается липолиз, стимулируется синтез ХС ЛОНП и уменьшается их катаболизм за счет снижения активности липопротеинлипазы и повышения уровня АпоСШ, атерогенный индекс увеличивается. При инсулинорезистентности повышается активность гормона кишечника, глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2), увеличивающего концентрацию АроВ48. За счет повышения секреции АроВ48 и экспрессии микросомального белка-переносчика триглицеридов усиливается синтез ХМ и развивается постпрандиальная гиперлипидемия [25]. Из-за низкой активности ЛПЛ и повышенного плазменного уровня АроС-III, ингибитора ЛПЛ, у пациентов с инсулинорезистентностью снижается катаболизм ХМ [10].

В результате повышения активности СЕТР на фоне гипертриглицеридемии и усиления активности печеночной липазы образуются мелкие плотные ХС ЛПНП и снижается количество крупных, богатых холестерином ХС ЛПВП [18]. У пациентов с СД 2 типа ХС ЛПВП обладают сниженной способностью захватывать холестерин из клеток, что обусловлено уменьшением экспрессии мембранного транспортера ABCA 1, ответственного за первый этап переноса ХС с клеточных мембран на ХС ЛПВП. Снижение активности ABCA 1 может быть связано с его гликированием.

### **Сахарный диабет 1 типа**

Липидный профиль пациентов с СД 1 типа оценивается как «сверхнормальный» [10], за счет эффектов инсулина, введенного подкожно (табл. 3). Но в тяжелых случаях из-за недостаточного уровня инсулина или развития инсулинорезистентности развивается атерогенная гиперлипидемия [12].

### **Гипотиреоз**

Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется ухудшением качества жизни и важными кардиометаболическими нарушениями. На степень дислипидемии влияют: тяжесть гипотиреоза, возраст, образ жизни (физическая активность и питание) и генетический фон [24]. Из-за сниженной экспрессии CYP7A1, кодирующего ключевой фермент анаболизма желчных кислот, и генов, в которых заключена информация об АТФ-связывающих кассетных транспортерах (ABCG5/8), перемещающих ХС из гепатоцитов в желчь, что приводит к увеличению концентрации холестерина в крови. Снижение концентрации тиреоидных гормонов приводит к торможению ЛПЛ, так как увеличивается экспрессия генов, ингибирующих ее [10].

### **Неалкогольная болезнь печени**

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) принято считать печеночным проявлением МС, при котором развивается внутripеченочное накопление липидов (стеатоз, жировая дистрофия печени) при отсутствии явных заболеваний печени и злоупотребления алкоголя. Развивается атерогенная ГЛП (см. табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что концентрация адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами [27, 31] снижается по сравнению с нормальными субъектами, несмотря на более высокие концентрации липолиза и жирных кислот, связанные с повышенным окислением жирных кислот. Таким образом, низкие уровни адипонектина в НАЖБП могут рассматриваться как ограничение способности дальнейшего увеличения окисления липидов в ответ на перегрузку жирными кислотами, перенаправляя их в сторону переэтерификации.

### **Холестаз**

Гиперлипидемия при холестазах обусловлена ингибированием накопившимися в печени желчными кислотами 7-альфа-гидроксилазы, катализирующей лимитирующую стадию преобразования холестерина в желчные кислоты. Желчные кислоты воздействуют на печеночные ядерные фарнезодные рецепторы (FXR), что вызывает снижение экспрессии гена CYP7A1, кодирующего данный

## Нарушения липидного обмена при соматических заболеваниях

	Измененные фракции липидов			Патогенез наблюдаемых явлений
	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	
Инфекционные заболевания				
COVID-19	↑	↑	↓	Точный механизм не установлен
СПИД	↑	↓	↓	Снижение клиренса триглицеридов
Эндокринные и метаболические нарушения				
Ожирение	↑	↑	↓	Стимулируется секреция ХС ЛОНП, тормозится липолиз хиломикронов. Активируется обмен эфиров холестерина и триглицеридов между ХС ЛПВП, ХС ЛОНП и ХС ЛПНП
Нервная анорексия	↑	↑	↑	Изменения в микробиоте кишечника, следствием чего является повышенное всасывание жиров, снижение концентрации тиреоидных гормонов
СД 2 типа	↑↑	↑	↓	Инсулинорезистентность, гликирование апобелков, что снижает их метаболизм. Активирование белка-переносчика (СЕТР)
СД 1 типа	↓	↓	↑ или в пределах нормы	Активация ЛПЛ скелетной мускулатуры и жировой ткани, что способствует интенсивному катаболизму ХС ЛОНП, регуляторное действие инсулина.
Гипотиреоз	↑	↑↑		Нарушение синтеза желчных кислот. Замедляется печеночный захват ХС из кровеносного русла. Снижается количество рецепторов ХС ЛПНП, что увеличивает время их циркуляции. Снижение активности ЛПЛ
Синдром Кушинга	↑	↑		Стимулирование аппетита. Индуцирующее влияние на липогенез в печени, что увеличивает уровень ХС ЛОНП. Активация ЛПЛ, увеличивающей концентрацию жирных кислот в плазме
Синдром поликистозных яичников	↑	↑	↓	МС
Заболевания ЖКТ				
НАЖБП	↑↑	↑	↓	Нарушение баланса между поступлением в печень липидов и их выведением из-за инсулинорезистентности
Холестаз		↑↑↑		Ингибирование превращения холестерина в желчные кислоты
Заболевания почек				
Нефротический синдром	↑↑	↑↑	↓	Увеличение липогенеза в печени. Снижение рецепторов к ХС ЛПНП, уменьшение активности ЛПЛ
Хроническая болезнь почек (ХБП) 3–5 степени	↑	↑	↓	Резкое снижение катаболизма ХС ЛПНП. Изменения ухудшаются степенью падения скорости клубочковой фильтрации
Хроническая почечная недостаточность	↑	↑↑	↓	
Гематологические болезни				
Парапротеинемии		↑		Аффинность парапротеинов к липидам плазмы крови, что делает их недоступными к действию ЛПЛ
Системные заболевания				
Системная красная волчанка (СКВ)	↑	↑	↓	МС. Угнетение Липопротеинлипазы. Гиперпродукция С-реактивного белка, который соединяется с липопротеинами и осложняет их метаболизм
Ревматоидный артрит	↑	↑	↓	Патогенез сходен с таковым при системной красной волчанке.
Псориаз	↑	↑	↓	Инсулинорезистентность

фермент [17]. В качестве ингибитора СYP7A1 еще рассматривается фактор роста фибробластов 19, накапливающийся при холестазах [10].

### Нефротический синдром / хроническая болезнь почек

Почечные патологии часто ассоциируются с нарушениями липидного обмена. При нефротическом синдроме наблюдается снижение катаболизма липидов, вызванное изменениями синтеза белков, влияющих на активность липопротеинлипазы

(GPIIIBP1, ANGPTL4), и усиление печеночного синтеза липидов [10]. Разрешающими факторами для липогенеза при НС являются изменения концентрации альбумина в плазме, онкотического давления в плазме, локальным эффектом вязкости на уровне синусоиды печени или потерей белков мочи или других липорегуляторных веществ.

У пациентов с ХБП наблюдается дислипидемия, для которой характерно увеличение уровня триглицеридов и снижение концентрации ХС ЛПВП на

1–2 стадии заболевания; изменения показателей общего холестерина и ХС ЛПНП обычно не выявляются на этих стадиях [7].

### **Системная красная волчанка**

Распространенность дислипидемий с повышением уровня ХС, ТГ и ApoB-содержащих липопротеинов (ХС ЛОНП и ХС ЛПНП), а также снижением уровня ХС ЛПВП составляет при первичном диагнозе СКВ около 30 %, но возрастает до 60 % через 3 года болезни [37]. Активная фаза СКВ чаще всего характеризуется повышением уровня ТГ и снижением — ХС ЛПВП. На фоне лечения, их содержание часто нормализуется, в то время как уровень ХС и ХС ЛПНП остается повышенным.

### **Ревматоидный артрит**

Главной причиной преждевременной летальности при ревматоидном артрите (РА) считается атеросклероз и его осложнения. Атеросклероз у этих пациентов развивается и прогрессирует как вследствие высокой представленности традиционных факторов риска (ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, гиподинамии) [35], потенцируемых проводимой противовоспалительной терапией, так и из-за высокой воспалительной активности самого РА. Выраженность липидных нарушений прямо пропорциональна степени тяжести артрита и достигает максимума при системных вариантах болезни.

В дебюте заболевания у лиц молодого и детского возраста, часто до назначения глюкокортикостероидов, развивается дислипидемия (см. табл. 3). Более того, вторичная дислипидемия у пациентов, заболевших РА в детском возрасте, может пролонгироваться во взрослую жизнь, сокращая продолжительность и снижая качество жизни пациентов. Дислипидемия обусловлена высокой воспалительной активностью, влияющей на ферментную актив-

ность (повышение активности печеночной липазы, трансферных белков), повышение сывороточной фосфолипазы А2 и сфинголипидов, а также накопление сывороточного амилоида А.

### **Радиационное поражение**

Существует мнение, что радиационное облучение может индуцировать развитие атерогенной дислипидемии, развивающейся на фоне изменений прямого и обратного транспорта липидов [8].

### **Беременность**

Физиологические состояния также могут являться причиной гиперлипидемии. Так во время беременности увеличиваются все липидные фракции [30]. На протяжении двух триместров беременности преимущественно происходит анаболизм липидов, так как организм матери готовится к увеличению потребности плода в энергии на поздних сроках беременности. В третьем триместре чувствительность к инсулину снижается, что приводит к усилению липолиза и уменьшает активность липопротеинлипазы, что приводит к развитию триглицеридемии. Кроме того, плацентарный лактоген оказывает стимулирующее действие на липолиз [10, 30].

## **Заключение**

Проведенный анализ указывает на широкий спектр причин, индуцирующих развитие вторичных гиперлипидемий. Основную роль в снижении сердечно-сосудистого риска отводят достижению целевых уровней липидов крови, поэтому современная диагностика должна быть направлена на своевременное выявление и коррекцию нарушений метаболизма липидов.

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

## **Литература / References**

1. Amlaev K. R. Dyslipidemias: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, prevention and treatment. Doctor. 2021; 5: 16–20. Russian [Амлаев К.Р. Дислипидемии: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Врач. 2021; 5: 16–20]. doi: 10.29296/25877305-2021-05-03
2. Barbarash O. L., Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., et al. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (2): 17–28. Russian [Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 17–28]. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
3. Bruzzone C., Bizkarguenaga M., et al. SARS-CoV-2 Infection Dysregulates the Metabolomic and Lipidomic Profiles of Serum. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004220308373> (1 July 2021)
4. Bubnova M. G., Aronov D. M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. Pulmonology. 2020; 30 (5): 688–699. Russian [Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699]. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

5. Butdak Ł., Marek B., Kajdaniuk D., et al. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidaemia. *Endokrynologia Polska*. 2019; 70 (6): 511–519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041
6. Carr R.M., Ahima R.S. Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. *Experimental Cell Research*. 2016; 340 (2): 187–192. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.10.021
7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
8. Chirkin A.A. Dyslipidemia of radiation genesis and metabolic syndrome. Russian (Чиркин А.А. Дислипидемии радиационного генеза и метаболический синдром. *News of biomedical sciences*. <https://lib.vsu.by/jspui/handle/123456789/26229> (10 July 2021).
9. Emerson S.R., Haub M.D., Teeman C.S., et al. Summation of blood glucose and TAG to characterise the «metabolic load index». *British Journal of Nutrition*. 2016; 116 (9): 1553–1563. doi:10.1017/S0007114516003585
10. Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A. et al. Secondary hyperlipidemia: etiology and pathogenesis. *Russian journal of cardiology*. 2019; 24 (5): 74–81. Russian (Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (5): 74–81. doi: 10.15829/1560–4071–2019–5–74–81
11. Federal State Statistics Service. Russian (Федеральная служба государственной статистики). <https://rosstat.gov.ru> (5 July 2021).
12. Fick T., Jack J., et al. Severe hypertriglyceridemia at new onset type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017; 30 (8): 893–897. doi:10.1515/jpem-2017-0008
13. Gebhardt A., Fichtenbaum C.J. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opinion of Pharmacotherapy*. 2019; 20 (14): 1719–1729. doi: 10.1080/14656566.2019.1636033
14. Glenny E.M., Bulik-Sullivan E.C., Tang Q., et al. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Current Psychiatry Reports*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881382/> (5 July 2021)
15. Glidden D.V., Mulligan K., McMahan V., et al. Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67(3): 411–419. doi: 10.1093/cid/ciy083
16. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020; 58 (4): 711–712. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
17. Han C.Y. Update on FXR Biology: Promising Therapeutic Target. *International Journal Molecular Sciences*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073382/> (9 July 2021)
18. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2018; 25 (9): 771–782. doi:10.5551/jat.RV17023
19. Hussain A.A., Hubel C., Hindborg M., et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of eating disorders*. 2019; 52 (6): 611–629. doi:10.1002/eat.23051
20. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. <https://www.ajmc.com/view/epidemiology-and-management-of-hyperlipidemia-article> (2 July 2021)
21. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiology (EAC) / National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA, Russia) for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis (2020). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020; 2: 6–29. Russian (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; 2: 6–29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
22. Kukla M., Skonieczna-Zydecka K., Kotfis K. et al. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury—Systematic Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1420/html> (30 June 2021)
23. Laufs U., Parhofer G. Klaus, et al. Clinical review on triglycerides. *European Heart Journal*. 2020; 41: 99–109. doi:10.1093/eurheartj/ehz785.
24. Mamedov M.N., Karimov A.K. Secondary hyperlipidemia: features of manifestation in various somatic diseases. *Preventive medicine*. 2021; 24 (3): 105–110. Russian (Мамедов М.Н., Каримов А.К. Вторичная гиперлипидемия: особенности проявления при различных соматических заболеваниях. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (3): 105–110. doi:10.17116/profmed202124031105
25. Masuda D., Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2017; 24: 95–109. doi:10.5551/jat.RV16003
26. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. and others. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive medicine*. 2016; 1: 15–23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра ли-

- попротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 1: 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
27. Mikolasevic I., Milic S., Turk W.T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease—A multisystem disease? *World Journal Gastroenterology*. 2016; 22 (43): 9488–9505. doi:10.3748/wjg.v22.i43.9488
28. Mikolasevic I., Žutelija M., Mavrinac V., et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal Nephrology and Renovascular Disease*. 2017; 10: 35–45. doi:10.2147/IJNRD.S101808
29. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000350> (3 July 2021)
30. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal/fetal outcome. *Minerva Gynecology*. 2019; 71 (2): 155–162. doi:10.23736/S0026-4784.18.04330-7
31. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0806-8> (6 July 2021)
32. Ress C., Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (4): 1664–1673. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1664
33. Russian Statistical Yearbook 2020. Russian Российский статистический ежегодник 2020. [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_13/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_13/Main.htm) (4 July 2021)
34. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., et al. COVID-19–Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2020; 00: 1–11. doi: 10.1096/fj.202001451
35. Trubnikova N.S., Shilova L.N., Alexandrov A.V. Problems of comorbid background in patients with rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019; 2 (70): 12–16. Russian (Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 2 (70): 12–16). doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16
36. Ufimtseva M.A., Popov A.A., Fedotova L.V., et al. Psoriasis and metabolic syndrome: a review. *Obesity and metabolism*. 2020; 17(4): 369–374. Russian (Уфимцева М.А., Попов А.А., Федотова Л.В. и др. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (4): 369–374). doi: 10.14341/omet12517
37. Yehudina Ye.D., Golovach I.Yu., Khaniukov O.O. Clinical and pathogenic accents of the cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2019; 3–4 (65–66): 31–45. Russian (Егудина Е.Д., Головач И.Ю., Ханюков А.А. Клинико-патогенетические акценты сердечно-сосудистой коморбидности при системной красной волчанке. Артериальная гипертензия. 2019; 3–4 (65–66): 31–45. doi: 10.22141/2224-1485.3-4.64-65.2019.177845
38. Zidar D.A., Al-Kindi S.G., Liu Y. et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Network Open*. 2019; 2 (12) doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16526



## Правила для авторов

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

Редакция: ноябрь, 2018 г.

**ВНИМАНИЕ!** Правила вступают в действие с ноября 2018 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 публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

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

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

Объем **оригинальной статьи** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение*

и заключение. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем **лекции** — до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем **обзоров литературы** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания **клинического случая** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем **мнения по проблеме** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

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

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

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

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

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

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

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

**III. Подать статью в журнал может любой из авторов.** Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

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

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

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

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

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

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

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

**5. Резюме.** Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах

для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

**6. Оформление литературных ссылок.** Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

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

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

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

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

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырем критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка кон-

цепции 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

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.



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.

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

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

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 p 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; Mo; 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 кодов 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, Brodskiy MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol. 2011;6:4–8. (In Russ.) Барт Б. Я., Ларина В. Н., Бродский М. С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2011;6:4–8. doi:[10.15829/1560-4071-2011-6-4-8](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 нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 г. 200. ISBN 0000-0000.

*Цитирование главы в книге:*

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

*Цитирование главы русскоязычной книги:*

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

*Цитирование Web-ссылки:*

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

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

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

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

**Дополнительные файлы** — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл

с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

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

гинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

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

## **IX. Порядок публикации рукописей**

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

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

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

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

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

## **X. После публикации в журнале**

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

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

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

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

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

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

- у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчётах 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 скором времени.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитирования на сайте Электронной библиотеки [www.elibrary.ru](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 направительным 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