

Том 12, № 44, декабрь 2024
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
<http://www.heart-vdj.com>



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Системный подход к диагностике
наследственных аритмий:
современные
тенденции и практические
рекомендации

Гипертонические
расстройства при
беременности: диагностика,
целевой уровень
артериального давления и
фармакотерапия

Риск сердечно-сосудистых
осложнений у больных
сахарным диабетом 1 типа:
фокус на дислипидемию и
гипергликемию

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

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Том 12, № 44, декабрь 2024

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

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

Главный редактор
Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора
Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты
Nathan Wong, США
Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике
Деев А. Д., Россия

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

Ответственный переводчик
Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор
Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

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

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

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

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

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

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioproggress Foundation

Volume 12, Number 44, December 2024

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

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: www.cardioproggress.ru

Editor-in-Chief
Mehman Mamedov, Russia

Deputy editor
Sergey Kanorsky, Russia

Senior Consulting Editors
Nathan Wong, USA
Richard Williams, UK

Statistical Consultant
Alexander Deev, Russia

Editorial board

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

Executive editor
Savchuk E.A., Russia

Executive translator
Ginoyan G., Russia

Contact details:

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

Printed in Russia

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

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

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

Содержание

Обращение Главного редактора	
Обзор зарубежных медицинских новостей	
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	
<i>Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф., Беренштейн Н.В.</i>	
Системный подход к диагностике наследственных аритмий: современные тенденции и практические рекомендации	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н.</i>	
Неконтролируемая артериальная гипертензия: роль перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему	
<i>Рубаненко О.А., Айдумова О.Ю., Рубаненко А.О.</i>	
Показатели прогнозирования новых эпизодов впервые диагностированной фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Богатырева М.М.</i>	
Гипертонические расстройства при беременности: диагностика, целевой уровень артериального давления и фармакотерапия	
<i>Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р.</i>	
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа: фокус на дислипидемию и гипергликемию	
<i>Друк И.В., Сафронова С.С., Канунникова О.И.</i>	
Причины формирования и сложности диагностики сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	
Правила для авторов	

Contents

	3	Editor's welcome
	4	International medical review
		LEADING ARTICLE
		<i>Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Burmistrova L.F., Berenshtein N.V.</i>
	5	A systematic approach to the diagnosis of hereditary arrhythmias: current trends and practical recommendations
		ORIGINAL ARTICLES
		<i>Ryabova A.Yu., Guzenko T.N.</i>
	18	Uncontrolled arterial hypertension: role of suffered COVID-19 infection and polymorphisms of genes encoding the renin-angiotensin-aldosterone system
		<i>Rubanenko O.A., Aidumova O.Yu., Rubanenko A.O.</i>
	26	Predictive markers for new-onset atrial fibrillation in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome
		REVIEW ARTICLES
		<i>Bogatyreva M. M.-B.</i>
	34	Hypertensive disorders in pregnancy: diagnosis, target blood pressure levels and pharmacotherapy
		<i>Arabidze G.G., Mamedov M.N., Akhundova Kh.R.</i>
	47	Risk of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus: focus on dyslipidemia and hyperglycemia
		<i>Druk I.V., Safronova S.S., Kanunnikova O.I.</i>
	54	Causes of formation of heart failure and difficulties in its diagnosing in patients with type 2 diabetes mellitus
	64	Guidelines for authors



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, сорок четвертый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи.

Раздел «Передовая статья» открывает обзорная статья, посвященная актуальным аспектам диагностики наследственных аритмий сердца, сложившейся клинической практике, потенциальным трудностям и врачебным ошибкам в выявлении и ведении пациентов с предполагаемой первичной электрической болезнью сердца (каналопатиями).

В разделе «Оригинальные статьи» представлены две работы. В первой статье проанализирована роль перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у пациентов с неконтролируемой гипертонией. Выполнено клиническое обследование 116 пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии и неконтролируемой артериальной гипертензией. 96 пациентов из них перенесли коронавирусную инфекцию легкой и среднетяжелой формы. По мнению авторов, выявление ассоциации АД с полиморфизмом гена AGT при постковидном синдроме предоставит возможность инициировать персонализированные стратегии лечения и профилактики. Во второй работе изучены показатели, ассоциированные с возникновением новых случаев впервые диагностированной фибрилляцией предсердия (ФП), в группе пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. В исследование были включены 769 пациентов. В ходе исследования было показано, что пациенты с ФП были старше, чаще имели коморбидную патологию (инсульт, хроническую болезнь почек), большее количество баллов по GRACE, меньшее количество баллов по SYNTAX Score, более значимое изменение лабораторных показателей (низкую скорость клубочковой фильтрации, высокие концентрации липидного спектра и глюкозы).

В разделе «Обзорные статьи» рассматриваются три работы. В первой статье, посвященной гипертоническим расстройствам при беременности, представляются данные по клинически обоснованным подходам, улучшению исходов и профилактике осложнений со стороны матери и плода. Особое внимание уделено лечению тяжелой артериальной гипертензии, преэклампсии, в том числе преэклампсии с тяжелыми проявлениями. Также представлены основные подходы к диагностике и лечению уже существовавшей вторичной артериальной гипертензии при беременности. Во второй статье анализируется риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 1 типа. Оптимальный гликемический контроль без значительной гипогликемии является обязательным для снижения сердечно-сосудистый риска у пациентов с СД 1 типа. Хотя гипергликемия играет важную роль, риск остается высоким даже у хорошо контролируемых пациентов с СД 1 типа, что указывает на то, что могут быть задействованы и другие факторы риска. Третья статья посвящена проблеме взаимосвязи и диагностики сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД 2 типа. Наличие СН приводит к большей выраженности клинической симптоматики, увеличению числа госпитализаций, ухудшению качества жизни и прогноза. При СД 2 типа чаще встречается СН с сохраненной фракцией выброса, диагностика которой является непростой задачей. Особое внимание уделяется диастолической дисфункции левого желудочка, которая является важным прогностическим фактором СН в группе пациентов СД 2 типа.

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

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

Обзор зарубежных медицинских новостей

Ученые из США оценили эффективность нового перорального препарата *muvalaplin* в снижении уровня липопротеина (а) (ЛП(а)) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

По данным стандартного анализа на ЛП(а), *muvalaplin* привел к снижению концентрации ЛП(а) на 47,6% в сравнении с плацебо для дозировки 10 мг/день и на 81,7% для дозировки 60 мг/день. При приеме 240 мг/день уровень ЛП(а) снизился на 85,8%.

Анализировали данные 233 взрослых пациентов с уровнем ЛП(а) выше 175 нмоль/л. Их рандомизировали либо в группу приема одной из трех ежедневных доз *muvalaplin* (10, 60 или 240 мг), либо в группу приема плацебо в течение 12 недель.

По данным журнала JAMA

Ученые из Южной Калифорнии выяснили, как долго сохранялся повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19 и уменьшался ли он после выздоровления.

Анализ показал, что в течение 3-х лет наблюдения риск инфаркта, инсульта и смерти был минимум в 2 раза выше среди взрослых, которые перенесли COVID-19, и почти в 4 раза выше среди участников, которым потребовалась госпитализация по поводу коронавирусной инфекции, по сравнению с группой без заболевания в анамнезе.

Анализировали данные 10 005 участников исследования UK Biobank, у которых был положительный результат теста на вирус COVID-19 или которые были госпитализированы с COVID-19.

Авторы пришли к выводу, что повышенный риск инфаркта, инсульта и смерти, следует рассматривать не только как тяжелую форму COVID-19, но и как еще один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным журнала Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Исследователи из Института сердца Средней Америки оценили влияние натрия циркония циклосиликата на оптимизацию использования спиронолактона среди участников с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СННФВ) и гиперкалиемией.

Анализ показал, что 71% пациентов, принимавших натрия циркония циклосиликат, достигли

нормокалиемии при приеме не менее 25 мг спиронолактона в день без экстренной терапии гиперкалиемии — по сравнению с 36% пациентов, принимавших плацебо.

Авторы пришли к мнению, что у пациентов с СННФВ и гиперкалиемией применение натрия циркония циклосиликата привело к более высокому уровню нормокалиемии при приеме оптимальной дозы спиронолактона, а также к снижению риска гиперкалиемии и снижению дозы/отмены спиронолактона.

По данным журнала JACC

Ученые Новосибирского государственного технического университета НЭТИ разработали метод, позволяющий диагностировать вероятность риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых людей.

Методика для оценки риска развития ИБС создана на основании воспалительных, окислительных и липидных биомаркеров 200 пациентов.

В рамках проекта ученые предложили удобный вариант системной визуализации результатов, который позволяет отобразить разные показатели и их отклонение от условной границы «норма—патология». По формируемому визуальному образу можно увидеть, какая из диагностируемых подсистем организма влияет на риск развития ИБС.

По материалам пресс-службы НГТУ НЭТИ

Ученые создали платформу AIRE на основе искусственного интеллекта, которая объединяет восемь моделей риска для прогнозирования вероятности смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

На основании анализа одной электрокардиограммы AIRE строит специфичные для конкретного пациента кривые выживаемости и позволяет предсказать время до смерти. Платформа прогнозирует смертность от всех причин с индексом согласия (С-индекс) 0,775, превосходя оценку на основе демографических данных и традиционных факторов риска.

Помимо смертности платформа позволяет предсказать вероятность развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и желудочковой аритмии, сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов без таких патологий в анамнезе.

По данным журнала The Lancet

Системный подход к диагностике наследственных аритмий: современные тенденции и практические рекомендации

Искендеров Б.Г.,¹ Лохина Т.В.^{1,2}, Бурмистрова Л.Ф.², Беренштейн Н.В.¹

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», Пенза, Россия.

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Бурмистрова Лариса Федоровна, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой «Поликлиническая терапия и мобилизационная подготовка в здравоохранении», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-6568-0305

Беренштейн Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии, ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-1589-2799

В обзорной статье обсуждаются актуальные аспекты диагностики наследственных аритмий сердца, сложившаяся клиническая практика, потенциальные трудности и врачебные ошибки в выявлении и ведении пациентов с предполагаемой первичной электрической болезнью сердца (каналопатиями). Необходимо отметить, что в доступной литературе имеются единичные сообщения, посвященные детальному анализу возможных причин отсроченной или ошибочной диагностики каналопатий в реальной клинической практике. Учитывая высокий риск внезапной аритмической смерти, нередко являющейся ранним и первым проявлением синдромов наследственной аритмии, их своевременная диагностика, выполнение лечебных и профилактических мер у пробанда и членов семьи первой степени родства являются важнейшими задачами профилактиче-

ской стратегии высокого сердечно-сосудистого риска. Эти обстоятельства подчеркивают клиническую значимость систематического диагностического подхода при диагностике/подозрении наследственной аритмии и соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и профилактике внезапной сердечной смерти в клинической практике.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, каналопатии, наследственная аритмия, генетическое тестирование, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 01.10.2024

Принята: 02.12.2024





Для цитирования: Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф., Беренштейн Н.В. Системный под-

ход к диагностике наследственных аритмий: современные тенденции и практические рекомендации. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12(44): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-5-17

A systematic approach to the diagnosis of hereditary arrhythmias: current trends and practical recommendations

Iskenderov B.G.,¹ Lokhina T.V.^{1,2}, Burmistrova L.F.², Berenshtein N.V.¹

¹ Penza Institute for Advanced Medical Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

² Penza State University, Penza, Russia.

AUTHORS

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

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

Larisa F. Burmistrova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Mobilization Training in Healthcare, Penza State University; Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-6568-0305

Natalya V. Berenshtein, MD, PhD, Associate Professor of Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-1589-2799

This review article discusses the current aspects of diagnosis of hereditary cardiac arrhythmias, current clinical practice, potential difficulties and medical errors in the detection and management of patients with presumed primary electrical heart disease (channelopathies). It should be noted that in the available literature there are single reports devoted to a detailed analysis of the possible causes of delayed or erroneous diagnosis of channelopathies in real clinical practice. Given the high risk of sudden arrhythmic death, which is often the early and first manifestation of hereditary arrhythmia syndromes, their timely diagnosis, implementation of therapeutic and preventive measures in the proband and family members of the first degree of kinship are the most important tasks of the preventive strategy of high cardiovascular risk. These circumstances emphasize the clinical significance of a systematic diagnostic approach in the diagnosis/suspicion of hereditary arrhythmias and compliance

with clinical guidelines for the diagnosis and prevention of sudden cardiac death in clinical practice.

Keywords: sudden cardiac death, channelopathies, hereditary arrhythmias, genetic testing, long QT syndrome, Brugada syndrome

Conflict of interests: none declared.

Received: 01.10.2024

Accepted: 02.12.2024

For citation: Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Burmistrova L.F., Berenshtein N.V. A systematic approach to the diagnosis of hereditary arrhythmias: current trends and practical recommendations. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024. 12(44): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-5-17

Список сокращений

ВАС — внезапная аритмическая смерть
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ЖТ — желудочковая тахикардия
 КМП — кардиомиопатия
 ФЖ — фибрилляция желудочков

ФР — факторы риска
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование
 BrS (Brugada syndrome) — синдром Бругада

CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

LQTS (long QT syndrome) — синдром удлиненного интервала QT

SQTS (short QT syndrome) — синдром укороченного интервала QT

Введение

Наследственные аритмии составляют более чем половины всех изначально необъяснимых случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей [1, 2]. При этом наследственная аритмия является первичной в 70 % случаев (каналопатия) и вызывается структурным заболеванием сердца в 30 % случаев [3, 4]. Ранняя диагностика наследственной аритмии может значительно снизить риск ВСС, поскольку примерно в 30 % случаев ВСС является первым и ранним симптомом этих заболеваний [1, 5]. Выявляемость наследственных аритмий, и следовательно, эффективность борьбы с внезапной аритмической смертью (ВАС) также определяется комплексом теоретических знаний и практических навыков врачей широкого профиля [6]. Возможно, этим объясняется диссонанс между декларируемой частотой распространения наследственных аритмий сердца и сложившейся реальной практикой, которая, как правило, сводится к описанию ярких и единичных клинических эпизодов.

Необходимо отметить, что широкая вариативность информации о распространенности наследственных аритмий опирается на данные, полученные в отдельных эпидемиологических исследованиях или экстраполирование их результатов на общую популяцию [5, 7]. В клинической практике, как правило, выявляют синдромальные наследственные аритмии (синдромы Бругада, Джервелла-Ланге-Нильсена, Тимоти, Андерсена-Тавила), характеризующиеся как кардиальным, так и экстракардиальным фенотипом [8, 9]. Однако в большинстве случаев наследственные аритмии проявляются неспецифическими признаками (обморок, сердцебиение, судороги), и тем самым остаются без должного внимания специалистов [10]. Причиной этого могут быть распространенные в популяции аллели функционального риска и условно патогенные или слабо пенетрантные генетические варианты, для фенотипической экспрессии которых необходимо присутствие дополнительных факторов риска (ФР) (прием лекарств, электролитные нарушения, лихорадка и т.д.). [11].

Наследственные аритмии могут быть вызваны либо исключительно аномалией ионных каналов кардиомиоцитов (каналопатиями), либо они являются ранним проявлением первичных (идиопати-

ческих) структурных заболеваний сердца [12, 13]. Кроме жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий, наследственные нарушения ритма и проводимости включают фибрилляцию предсердий, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальную или атриовентрикулярную блокады и т.д.

Необходимо отметить, что за последние 20 лет в Российской Федерации существенно улучшилась доступность оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате значительно выросла частота имплантации кардиовертера-дефибриллятора и электрокардиостимуляторов, а также выполнения аблационной терапии [13]. Это диктует важность организации скоординированной структуры оказания специализированной медико-генетической помощи населению, включая пациентов с потенциальными наследственными аритмиями.

С учетом вышеизложенного, особой интерес представляет освещение следующих актуальных аспектов наследственной аритмии:

- распознавание признаков и ФР, которые должны вызвать подозрение на синдром наследственной аритмии;
- изложение причин ошибочной или отсроченной диагностики наследственной аритмии;
- перечисление трудностей и ограничений интерпретации генетических исследований.

Необходимо отметить, что подробный анализ трудностей диагностики наследственных аритмий, связанных с известными ограничениями или ошибочной интерпретацией результатов исследований, позволят повысить эффективность оказания медико-генетической помощи пациентам с подозрением на каналопатию. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLibrary.

Распространенность наследственных аритмий в популяции

Необходимо отметить, что данные о распространенности отдельных сердечных каналопатий в общей популяции являются результатами международных многоцентровых реестровых исследований, на основании которых создаются электронные информаци-

онные базы данных, учитывающие этнические, расовые и географические особенности распространения отдельных вариантов наследственной аритмии [1, 5, 11]. Например, в европейских и североамериканских популяциях синдром Бругада (BrS, Brugada syndrome) встречается от 0,012 % до 0,26 %, тогда как в эндемичных районах юго-восточной Азии (Япония, Таиланде, Лаос, Филиппины) это значительно выше и составляет от 0,7 % до 1,0 % [14, 15]. Распространенность синдрома Джервелла-Лангеландса во всем мире составляет от 1 до 6 на 1 млн населения, а в скандинавских странах — 1 на 200 тыс. населения [16, 17].

Дисперсию выявляемости сердечных каналопатий также можно объяснить широкой генетической гетерогенностью отдельных популяций и влиянием внешних факторов [11]. Так, показано, что распространенность синдрома укороченного интервала QT (SQTS, short QT syndrome) с интервалом QTc ≤ 300 мс имела самую высокую частоту на 100 тыс. человек у афроамериканцев [5,8], далее последовали европеоиды [3,2], латиноамериканцы [1,8] и жители азиатских и тихоокеанских островов [1,6] [5].

Неоднородность доступа к генетическим исследованиям в разных странах также влияет на выявляемость сердечных каналопатий [10, 18]. Тщательный сбор семейного анамнеза желателен трех поколений родословной имеет важное значение для выявления пациентов и затронутых членов семьи. Отсутствие клинической манифестации скрыто протекающего наследственного заболевания (бессимптомное течение) как правило снижает реальную популяционную частоту наследственной аритмии. На распространенность сердечных каналопатий также влияет неполная пенетрантность мутаций гена, ответственного за развитие заболевания [11]. Например, в 40 % генотипированных случаев синдрома удлиненного интервала QT (LQTS, long QT syndrome) интервалы QT находятся в пределах нормы [19, 20]. Поэтому большинство экспертов считает, что предполагаемая распространенность наследственных аритмий в популяции может быть выше существующей статистики [5, 11]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность LQTS, BrS и катехоламинергической полиморфной ЖТ (CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) в отдельности составляет около 1:2000. Наиболее редкой наследственной аритмией является SQTS, частота которого колеблется от 1:1000 до 1:10 000 в популяции [21].

На распространенность LQTS и SQTS в популяции наряду с другими факторами влияют методи-

ческие погрешности, связанные с измерением интервала QT на стандартной ЭКГ [20, 22]. Для этого оптимальным методом считается ручное измерение интервала QT. Определение диагностических пороговых величин укорочения или удлинения интервала QT является важным ЭКГ-паттерном LQTS и SQTS, как и при BrS наличие ЭКГ-паттерна типа 1 [9, 20, 23]. С другой стороны, широкое применение фармакологической провокации с блокаторами натриевых каналов при подозрении на BrS (ЭКГ-паттерны BrS типа 2 или 3) вызывало лекарственно-индуцированную электрокардиографическую «бругадофобию». В этой связи сообщалось, что в Европе 70 % бессимптомных пациентов с BrS были «диагностированы» после положительного аймалинового теста [15].

Клинический подход к диагностике сердечных каналопатий

Ключевыми компонентами в установлении диагноза каналопатий являются тщательная оценка имеющихся симптомов, систематический поиск соответствующих анамнестических данных и обоснованный подход к диагностическим процедурам [2, 12]. Поскольку затронутые пациенты могут сначала обратиться к своим семейным врачам, педиатрам или неврологам, крайне важно, чтобы все врачи, а не только кардиологи, знали и могли идентифицировать признаки наследственных аритмий [6, 10]. Необходимо подробно составить родословную, включающую не менее трех поколений. История обмороков, аритмий, имплантации кардиостимулятора, указание на судороги, наличие повторных аборт и ранней необъяснимой внезапной смерти или любого другого заболевания сердца должна быть выявлена у всех членов семьи первой степени родства [4, 24].

Систематический сбор анамнеза, наряду с другими факторами, является важным условием для своевременной диагностики наследственных аритмий. Манифестация заболевания, проявляющаяся клиническими симптомами и наличием жалоб, способствует выявлению симптоматических пациентов чаще и раньше, чем бессимптомные пациенты [2, 13]. Наиболее частыми и грозными проявлениями наследственной аритмии являются: обмороки, судороги и внезапная смерть, возникающие под влиянием определенных триггеров. Обморок считается одной из самых сложных дилемм для врача, поскольку, с одной стороны, он может быть таким же невинным, как вазовагальный обморок, а с другой — таким же летальным, как обморок, связанный с полиморфной ЖТ или

ФЖ [25]. Обморок является настолько неотъемлемой частью неврологической и кардиологической практики, что в специализированных клиниках нередко создают отделения синкопальных состояний для всестороннего обследования пациентов и выявления возможных причин обморока.

При отдельных каналопатиях аритмогенез может проявляться различными видами желудочковой аритмии, имеющей дифференциально-диагностическое значение. Так, для LQTS наиболее характерна полиморфная ЖТ типа *torsades de pointes* (пируэт); при BrS это — полиморфная ЖТ [26, 27]. При CPVT наблюдается двунаправленная ЖТ, характеризующаяся чередованием полярности ведущих зубцов QRS [28], а при аритмогенной кардиомиопатии (КМП) правого желудочка — мономорфная ЖТ типа блокады левой ножки пучка Гиса. Эти аритмии часто купируются спонтанно, но могут трансформироваться в ФЖ. Во время приступа аритмии пациенты нередко испытывают общие симптомы, такие как сердцебиение, головокружение, пароксизмальная одышка, боль в груди и резкая слабость, а также страх или панику.

Важно отметить, что при синдромальных вариантах наследственной аритмии, кроме кардиального фенотипа, выявляются экстракардиальные, мультисистемные поражения, которые могут как помочь правильной диагностике генетического заболевания, так и привести к неправильному ведению пациента. Например, удлиненный интервал QT и врожденная двухсторонняя нейросенсорная глухота характерны для синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [9, 17], а лицевой дисморфизм и синдактилия — для синдрома Андерсена-Тавила [29].

Анализ возможных триггеров аритмий часто служит основанием для подозрения на патологию, лежащую в основе многих каналопатий. Триггеры нередко различаются в зависимости от варианта наследственной аритмии и могут помочь диагностике [2, 12]. Так, аритмическое событие, возникающее во время физических усилий, особенно при плавании, предполагает тип LQT1, а аритмический обморок, связанный с внезапными громкими слуховыми стимулами, в большей степени характерен для типа LQT2. Поскольку физические и эмоциональные стимулы физиологически связаны с повышенным выбросом в кровь катехоламинов, появление обморока в таких ситуациях является характерным для CPVT [13, 28]. Аритмические события, возникающие во время сна или отдыха, а также на фоне лихорадки указывают на тип LQT3 или BrS [14, 16].

Также следует отметить, что практически все наследственные аритмии имеют неполную пенетрантность (менее 100 % случаев), и поэтому даже при идентичном генотипе фенотип заболевания может различаться в пределах семьи [11]. Пенетрантность для отдельных каналопатий зависит от биологического пола. Например, диагноз SQTS или BrS на основе клинических симптомов устанавливается преимущественно у пациентов мужского пола [22, 23]. Кроме того, носители мутаций SQTS показали более короткие интервалы QTc по сравнению с теми, которые не являлись носителями. Это позволяет дифференцировать укороченный интервал QT (так называемый «доброкачественный» вариант) и SQTS [14, 21]. Пенетрантность гена, как экспрессивность и генотип-фенотип корреляции различаются у пробанда и у родственников, несущих мутацию одного и того же гена [11]. Таким образом, вероятность диагностики сердечных каналопатий также зависит от вариативности экспрессии и пенетрантности заболевания.

Альтернативные диагнозы, требующие дифференциальной диагностики, при наследственных аритмиях

Трудности клинической диагностики наследственной аритмии обусловлены неспецифической симптоматикой, в некоторых случаях отсутствием ЭКГ-паттерна и преобладанием скрытых (бессимптомных) форм [17, 30]. Учитывая, что симптоматические пациенты с наследственной аритмией часто имеют рецидивирующие обмороки из-за ЖТ или ФЖ, могут длительное время наблюдаться с диагнозом «эпилепсия» и без эффекта получать противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска ВСС [2, 25]. При этом диагностика возможна только при помощи генетического теста [18].

Наиболее распространенными альтернативными диагнозами при наследственной аритмии являются судорожное расстройство, атипичные фебрильные судороги и синдром внезапной младенческой смерти у детей с недиагностированной каналопатией [3, 7, 25]. Поэтому подробный семейный анамнез и анализ ЭКГ являются обязательными у всех пациентов с электроэнцефалографически отрицательным судорожным расстройством, у маленьких детей с атипичными судорогами во время лихорадки и у членов семьи первой степени родства случаев внезапной младенческой смерти.

Необходимо отметить, что аритмогенный обморок нередко приходится различать от приступа эпилепсии. Приступ эпилепсии обычно носит

продромальный характер, имеются предвестники (ауры) обморока, а аритмогенный обморок — не-продромальный [13]. Кроме того, в случае прерванной остановки сердца обморок длится недолго, при этом редко возникают судороги, и после обморока человек, как правило, чувствует себя относительно удовлетворительно. Однако в большинстве случаев эпилепсии наблюдаются продолжительные и генерализованные тонико-клонические судороги, после приступа пациенты отмечают резкую слабость, упадок сил и возможен прикус языка [25].

Ретроспективно показано, что эпилептиформные приступы, вызываемые сердечными аритмиями, являются наиболее частой причиной поздней диагностики каналопатий, и могут быть ошибочно интерпретированы как эпилепсия [1, 9]. Так, в когорте пациентов с LQTS в 71 % случаев были выявлены аномальные электроэнцефалограммы по сравнению с 13 % в контрольной группе ($p < 0,01$) [16]. Тщательное обследование этих пациентов не выявило какой-либо другой возможной причины, кроме мутации гена *KCNQ1*, ответственного за LQT1. Известно, что ген *KCNQ1*, кодирующий калиевый канал, экспрессируется не только в сердце, но и в переднем мозге и стволе мозга [11, 20].

Известно, что опасные для жизни сердечные аритмии встречаются в значительной части приступов генерализованных судорог и представляют собой возможный патофизиологический механизм связи необъяснимой внезапной смерти и эпилепсии [25]. Следовательно, отдельные пациенты с диагнозом эпилепсии могут иметь сопутствующие наследственные аритмии и подвергаться особенно высокому риску фатальной аритмии, связанной с приступом эпилепсии [25]. Поэтому информация о внезапной смерти в семье пациента с необычным судорожным приступом должна побудить к тщательному кардиологическому обследованию.

В педиатрической практике наблюдаемые первичные периодические параличи или нервно-мышечные каналопатии также заслуживают внимание в отношении сердечных каналопатий [7]. Так, у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила (классический тип LQT7) калий-чувствительный переходящий периодический паралич встречается почти всегда, и часто возникает на фоне длительной общей слабости и протекает без миотонических проявлений [29]. Эпизоды мышечной слабости манифестируют, как правило, до 10 лет или в подростковом возрасте. В межприступный период такие дети не предъявляют каких-либо жалоб.

ЭКГ-паттерны наследственных аритмий

Необходимо отметить, что частым проявлением сердечного фенотипа каналопатий являются изменения на ЭКГ, включая различные нарушения ритма и проводимости. ЭКГ-паттерны, специфичные для отдельных видов наследственной аритмии, играют важную роль в диагностике этих состояний [2, 7]. Поэтому регистрация ЭКГ в 12 отведениях в покое является неотъемлемой частью оценки предполагаемого случая каналопатии. При этом следует проводить систематический анализ всех аспектов ЭКГ, поскольку могут сосуществовать аномалии деполаризации и реполаризации предсердий и/или желудочков [26].

Основанием для диагностики LQTS с высокой вероятностью, согласно диагностической балльной шкале LQTS, является интервал QTc ≥ 500 мс на повторяющихся стандартных ЭКГ и при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT [17, 20]. Аналогичным требованием к диагностике SQTs является интервал QTc ≤ 330 мс [21], при диагностике BrS — регистрация спонтанного ЭКГ-паттерна типа 1 в отведениях V1–V3 [23]. Однако они представляют собой крайние отклонения интервалов QTc, которые могут привести к гиподиагностике LQTS и SQTs в более умеренных случаях.

Патологические изменения стандартной ЭКГ в покое, не имеющие другого объяснения, могут быть подозрительными в отношении сердечных каналопатий:

- удлиненный/укороченный интервал QT/QTc;
- желудочковые экстрасистолы, возникающие во время стресс-теста с нагрузкой;
- косо-нисходящий (сводчатый) или седловидный подъем сегмента ST в отведениях V1–V3;
- альтернация зубца T (отрицательные или аномальные зубцы T);
- замедление проводимости сердца (синоатриальные, атриовентрикулярные и интравентрикулярные блокады);
- регистрация волны эpsilon на ЭКГ в отведениях V1–V3;
- выраженные зубцы U, удлиняющие интервал QT-U, в прекардиальных отведениях;
- выраженные зубцы J, проявляющиеся элевацией сегмента ST или без нее, особенно в задних или заднебоковых отведениях ЭКГ;
- изолированное удлинение интервала PR;
- депрессия сегмента PQ (PR) в нижних отведениях ЭКГ.

Следует отметить, что отдельные типы LQTS имеют характерные ЭКГ-паттерны зубца T. Так, для

LQT1 характерен уширенный зубец Т, при LQT2 зубец Т, как правило, раздвоенный и низкоамплитудный. При LQT3 удлинение интервала QT объясняется удлинением сегмента ST, а зубец Т имеет обычную конфигурацию [31]. С учетом личного и семейного анамнеза это может помочь в определении показаний к генетическому тестированию [27].

Ограничения интерпретации стандартной ЭКГ в покое

Несмотря на доступность и достаточную информативность стандартной ЭКГ в покое, практически во всех видах каналопатий этот метод имеет ограничения. Так, существуют сложности с точным измерением интервала QT, что негативно влияет на частоту выявления и своевременность диагностики LQTS и SQTs [20]. Причинами этого являются аномалии морфологии ST-T (двухфазные, низкоамплитудные или инвертированные зубцы Т), вызванные блокадами ножек пучка Гиса, электролитным дисбалансом (гипер- и гипокальемии), гипертрофией желудочков, дигиталисным эффектом и т.д. [8].

Оптимальным способом определения интервала QT является его ручное измерение во II отведении стандартной ЭКГ в покое и при частоте сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 100 ударов в минуту [17, 20]. При этом наиболее точным является касательный способ (или тангенциальный), когда конец зубца Т определяется пересечением касательной линии, проведенной от самой крутой точки наклона зубца Т, с изоэлектрической линией. Чтобы нивелировать влияния ЧСС на интервал QT проводят его коррекцию на ЧСС (QTc) с помощью математических формул, из них наиболее часто используется формула Базетта. Показано, что даже эксперты измеряют интервал QT при LQTS с ошибкой от 10 до 70 мс [20]. Изучение распространенности SQTs на основе анализа более 6,3 млн записей ЭКГ у 1,7 млн человек [22] при автоматическом анализе ЭКГ выявило 1086 случаев с интервалом QTc ≤ 300 мс, а при измерении интервала QT вручную лишь в 45 эпизодах был подтвержден QTc ≤ 300 мс.

Показано, что регистрация выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях ЭКГ при синдромах Андерсена-Тавила и анкирина-В имитирует удлинение интервала QT-U, а исключение зубцов U из расчета интервала QT почти всегда показывает нормальные или пограничные интервалы QT [9, 29]. Поэтому, до сих пор возникают дискуссии о том, являются ли синдромы анкирина-В и Андерсена-Тавила «типичными» формами LQTS [17].

Основания для подозрения на каналопатии

По результатам обследований пациентов на начальном этапе определяют наличие оснований для подозрения на различные наследственные аритмии, если структурные причины их были исключены.

Основания для подозрения на LQTS:

- удлиненный интервал QT — у мужчин QT ≥ 440 мс и у женщин QT ≥ 460 мс;
- стандартизированный обширный семейный анамнез, положительный по случаям обмороков, судорогам, ВСС;
- аномалии зубца Т (зазубренный, расширенный, двухфазный, отрицательный);
- документированный на ЭКГ эпизод ЖТ типа «пируэт»;
- анамнез индексного пациента, то есть, проба, болезнь которого стало основанием для сбора семейного анамнеза на предмет обмороков, судорог и сердцебиения;
- патологически удлиненный интервал QTc во время стресса или физических упражнений;
- наличие аритмий в контексте определенных триггеров (например, плавание, громкие звуки, прием лекарств, гипертермия).

Основания для подозрения на CPVT:

- анамнез индексного пациента (появление обморока, судорог и сердцебиения в ответ на адренергическую стимуляцию);
- нормальная ЭКГ в состоянии покоя или может быть выраженная брадикардия, предсердные аритмии, включая мультифокальную предсердную тахикардию;
- наличие семейного анамнеза по случаям обморока, судорог и ВСС;
- появление частых полиморфных желудочковых экстрасистол во время стресс-теста.

Основания для подозрения на BrS:

- ЭКГ-паттерны BrS типа 1, 2 или 3;
- семейный анамнез, положительный по случаям обморока, судорог и ВСС;
- анамнез индексного пациента: наличие обмороков, судорог и сердцебиения;
- аритмии, обусловленные специфическими триггерами (гипертермия, обильный прием пищи, употребление алкоголя).

Дополнительные методы исследования

Если по результатам клинической оценки возникают основания подозревать конкретную каналопатию, то следует провести дополнительные исследования, включая генетическое тестирование для подтверждения (рис. 1). Таким образом, случаи внезапной

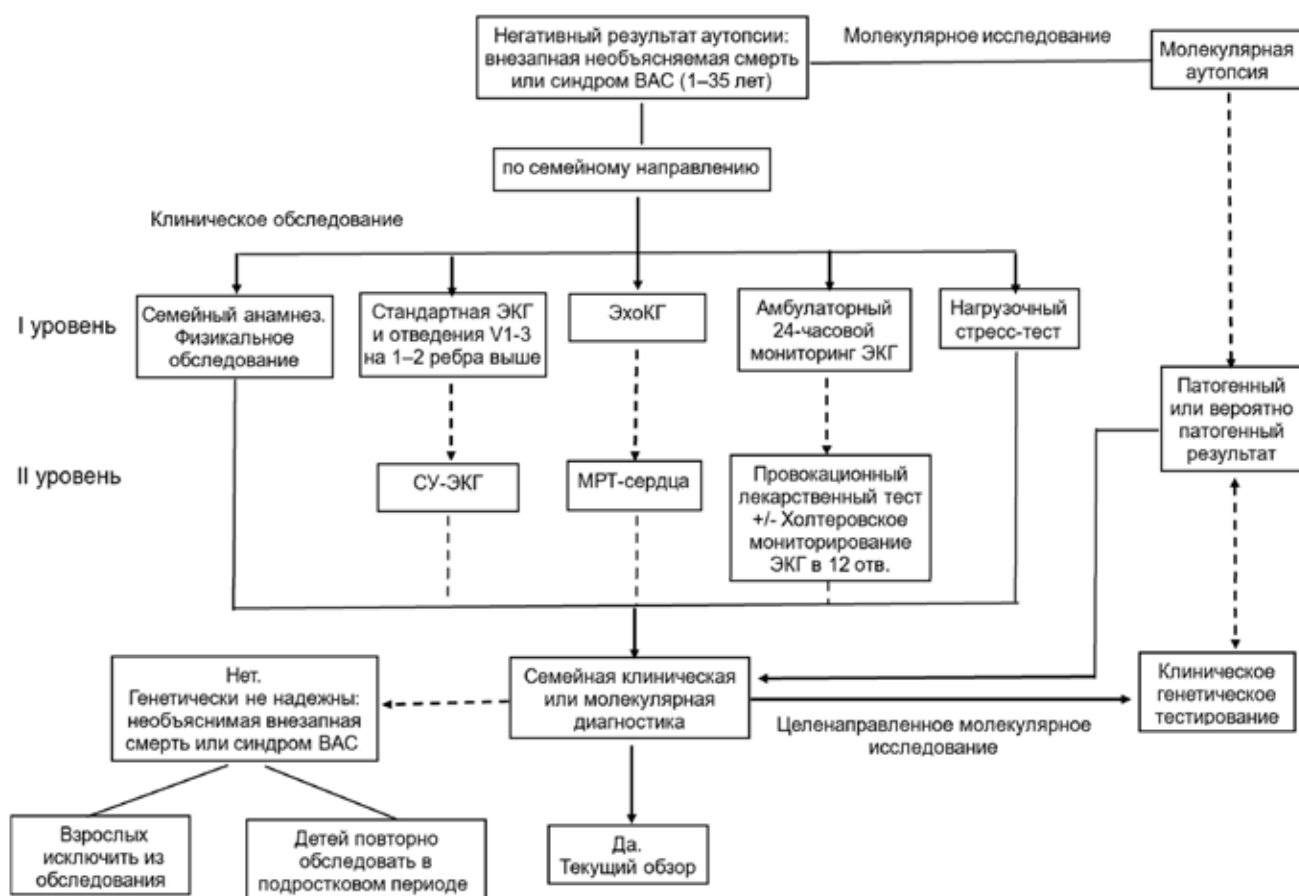


Рис. 1. Схема двухэтапного обследования пробандов и членов их семей с подозрением на наследственные аритмии

смерти в молодом возрасте у родственников, обмороки, задокументированные аритмии или атипичная эпилепсия в контексте определенных триггеров должны побудить к дальнейшему расследованию.

Стресс-тест с физической нагрузкой

У пациентов с симптомами, указывающими на каналопатию, и кажущейся нормальной ЭКГ в состоянии покоя могут быть выполнены стресс-ЭКГ с физической нагрузкой. Учитывая, что около 40 % случаев LQTS на ЭКГ в покое имеет нормальный интервал QT, предлагается оценить реакцию интервала QT/QTc при физической нагрузке [8, 16]. Если, при типах LQT2 и LQT3 интервал QTc физиологически укорачивается, то у пациентов с типом LQT1 происходит парадоксальное удлинение интервала QTc [32]. У пациентов с LQTS также рекомендуется тест «лежать-встать» или проба с инфузией низких доз адреналина, хотя они уступают нагрузочному стресс-тесту [9]. Появление при стресс-тесте моно- или полиморфной ЖТ, исчезающей во время фазы восстановления, является классическим признаком CPVT [28]. При этом важно достижение необходимого

уровня стресса, то есть, быстрое увеличение ЧСС при нагрузке с большей вероятностью может вызвать ЖТ [13]. Нередко во время физической нагрузки наблюдается желудочковая аллоритмия на фоне относительно низкой ЧСС (100–110 в мин), которая может переходить в ЖТ [28].

Регистрация высоких правых прекардиальных отведений ЭКГ

Показано, что регистрация отведений V1-V3 на 1-2 межреберье выше стандартных позиций в случае седловидного подъема сегмента ST, может выявить скрытый ЭКГ-паттерн BrS типа 1 [23]. Эхокардиографическое определение уровней регистрации отведений V1-V3, соответствующих анатомической локализации выходного тракта правого желудочка, увеличивает частоту регистрации диагностического ЭКГ-паттерна BrS типа 1 по сравнению со стандартной методикой: 100 % против 43 % (p<0,001) [15]. Также рекомендуются дополнительные критерии ЭКГ-паттерна BrS, такие как индекс Коррадо для ЭКГ-паттерна типа 1 и измерение угла β для типа 2 [26].

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ

Имеет важное значение для выявления скрытых нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с подозрением на наследственную аритмию [2, 13]. При этом также необходимо выявлять различные триггеры аритмических событий. Следует отметить, что спонтанный ЭКГ-паттерн BrS может носить интермиттирующий или непостоянный характер. Так, показано, что воспроизводимость ЭКГ-паттерна BrS типа 1 при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25 % [15]. Поэтому холтеровское мониторирование ЭКГ может помочь в выявлении динамического ЭКГ-паттерна BrS I типа, и тем самым, позволит исключить необходимость фармакологической провокации. В случае подозрения на аритмический обморок иногда прибегают к имплантации кардиомонитора, позволяющего в течение от 6 месяцев до двух лет осуществлять мониторинг ЭКГ и выявлять нарушения сердечного ритма или потенциальные причины обморока [13].

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ)

В большинстве случаев каналопатий применение ЭФИ сердца с целью индуцирования ЖТ, не имеет подтвержденной пользы и, поэтому в настоящее время не является стандартным методом диагностики [2]. Показано, что прогностическая ценность положительного результата ЭФИ составляет 37-50 %, отрицательного результата — 46-97 % [13]. Возможность индукции ЖТ во время ЭФИ с использованием менее агрессивного режима электростимуляции (одним или двумя экстрастимулами) повышает прогностическую ценность метода. ЭФИ сердца в основном рекомендуется для стратификации риска аритмических событий, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у бессимптомных пациентов, а также для оценки эффективности медикаментозной или аблационной терапии [32]. Необходимо отметить, что невозможность индукции ЖТ необязательно указывает на низкий риск аритмии, особенно у пациентов с клиническими признаками высокого риска.

Фармакологический провокационный тест

Если другой диагноз не установлен и характеристики ВСС могут соответствовать BrS, рекомендуются провокационные тесты с помощью антиаритмических препаратов класса I (аймалин, флекаинид, прокаинамид) у родственников первой степени родства со структурно нормальным сердцем [26]. Для каждого препарата используются собственные протоколы назначения. После внутривенного введения препарата проводится запись стандартной ЭКГ или

холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с высокими прекардиальными отведениями V1-V3 для оценки ЭКГ-паттерна BrS типа 1. Показано, что аймалин дает значительно больше положительных результатов, чем прокаинамид или флекаинид [23]. Несмотря на высокую чувствительность, проба с аймалином менее специфична. Так, у пациентов с типом LQT3, аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и комплексами r'-ST в отведениях V1-V3 могут быть индуцированы ЭКГ-паттерн BrS типа 1, не имеющий прогностического значения [17, 30]. Поэтому положительная проба с аймалином не дает какой-либо полезной информации о риске аритмических событий у бессимптомных лиц с недиагностическим ЭКГ-паттерном BrS типа 2 или 3 [26].

Визуализация сердца

Если подозревается структурное заболевание сердца, то ЭхоКГ или МРТ могут давать дополнительную информацию. В этих случаях речь может идти о заболеваниях сердца с аритмией, в частности о гипертрофической или дилатационной КМП или аритмогенной КМП правого желудочка [2]. При этом рекомендуется МРТ сердца с использованием гадолиниевого контраста и последующее наблюдение за любой эволюцией фенотипа.

Диагностические шкалы балльной оценки наследственных аритмий

В клинической практике для верификации диагноза некоторых видов наследственной аритмии используют диагностические шкалы балльной оценки, которые учитывают совокупное значение клинических критериев: характеристики ЭКГ, характер симптомов, семейный анамнез и результаты генетического теста. Валидность шкалы по балльной оценке зависит от достоверности определения самих критериев. При этом большое значение имеет интерпретация стандартной ЭКГ в покое, в частности определение продолжительности интервала QT при подозрении на LQTS и SQTS, дифференциация ЭКГ-паттерна, характерного для BrS, а также анализ конфигурации комплекса QRS-T при синдромах J-волны [17, 30].

Необходимо отметить, что вероятность диагностики и распространенность в популяции LQTS и SQTS зависят не только от правильности измерения интервала QT, но и от принятых диагностических критериев продолжительности интервалов QT. Так, пороговые интервалы QT для подозрения/диагностики SQTS варьируют в широком диапазоне — от 220 до 360 мс: есть «серая зона» для QTc между 370 и 330 мс [21, 22]. Эти трудности решаются в рамках диагностических балльных шкал LQTS

и SQTS, в которых различным величинам интервала QT в зависимости от убедительности/вероятности диагноза зачисляют разные баллы. Например, по модифицированной балльной шкале диагностики SQTS за интервал QT <370 мс присваивается 1 балл, за интервал QT <350 мс — 2 балла и интервал QT <330 мс — 3 балла [21]. Оценка предложенных диагностических критериев SQTS показала, что в 95 % случаев получили бы диагностическую оценку, указывающую на высокую вероятность SQTS [22].

Следует отметить, что с помощью диагностических шкал определяются градации вероятности конкретного синдрома наследственной аритмии, и при необходимости прибегают к генетическому тестированию. Так, при первоначальной оценке пациентов с признаками LQTS используется шкала Schwartz P.J. и соавт., согласно которой если сумма баллов составляет ≤ 1 , то это указывает на низкую вероятность LQTS, при 1,5–3 баллах определяют промежуточную вероятность LQTS и при $\geq 3,5$ балла — высокую вероятность LQTS [17].

Для диагностики BrS пользуются консенсусным документом экспертов HRS/EHRA/APHRS, а Шанхайская балльная шкала применяется только в случаях лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна BrS. При этом для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ-паттерна, требуется наличие одного из следующих критериев: документированные ФЖ/полиморфная ЖТ, обморок, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, ЭКГ-паттерн BrS типа 1 у членов семьи или ночное агональное дыхание [23]. Несмотря на то, что критерии диагностических шкал обеспечивают системный подход к верификации наследственной аритмии, в случаях подозрения на каналопатию у членов семьи пробанда значение оценочной шкалы не будет высокочувствительным из-за неполной пенетрантности.

Диагностическое генетическое тестирование

Общие принципы генетического тестирования

Современные технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing) позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием каналопатий [2, 11]. Для генетического тестирования крайне важным является подтверждение связи выявленных генетических изменений с клиническим фенотипом. Поэтому вероятность положительного генетического теста

наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью.

В экспертном консенсусе HRS/EHRA/APHRS (2022) о диагностике и лечении синдромов наследственных аритмий генетическое тестирование было рекомендовано для пробандов с клиническим диагнозом и для всех членов семьи успешно генотипированного пробанда (рекомендация класса I) (табл. 1) [11]. Генетические тесты играют важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические мероприятия [19]. Наиболее убедительным доказательством в поддержку патогенности вариантов является сегрегация по фенотипу у нескольких членов семьи [2].

Таблица 1

Значение генетического тестирования для пробанда при сердечных каналопатиях

Заболевание	Диагностический	Прогностический	Терапевтический
LQTS	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
BrS	+	+	+
Прогрессирующее нарушение проводимости	+	+	+
SQTS	+	+	+
Семейный CCCU	–	+	–
Семейная ФП	–	+	–
Синдром ранней реполяризации	–	–	–

Примечание. +++ рекомендуется/показано или полезно;
++ может быть рекомендовано/может быть полезным;
+ может быть рассмотрено/может быть полезным;
– не рекомендуется/не показано и не полезно.

Для всех предполагаемых диагнозов, связанных с сердечными каналопатиями, необходимо обосновать показания к генетическому тестированию. В зависимости от уровня имеющихся доказательств генетический вариант может быть охарактеризован как: доброкачественный; вероятно доброкачественный; вариант неопределенной значимости; вероятно патогенный; патогенный [11]. Патогенный результат подтверждает клинический диагноз и может служить прогностическим или терапевтическим ориентиром, а также иметь большое значение для последующего скрининга членов семьи. За редкими исключениями, вариант неопределенной значимости не может использоваться для ведения пробанда или прогностической оценки бессимптомных членов семьи [11].

В консенсусном документе экспертов EHRA/HRS/APHRS/LAHSR изложена важная концепция «клю-

чевых генов» по версии ClinGen (Clinical Genome Resource), то есть генов, которые для каждого варианта должны быть включены в «идеальный» скрининг, чтобы повысить достижение клинически полезных результатов [11]. Чувствительность тестов, предлагаемых для рутинных генетических исследований, для всех типов LQTS и CPVT в среднем составляет 65 % и 60 % соответственно, при SQTS — 40 % и при BrS — 25-30 % [11, 18].

Семейное предиктивное (прогностическое) генетическое тестирование

В медицинской генетике по-прежнему используется клиничко-генеалогический метод. Положительный генетический тест у пробанда дает возможность для каскадного тестирования родственников первой степени родства на наличие варианта, связанного с «ген-виновником» у пробанда [11, 13]. В целом каскадный скрининг рекомендуется, когда результаты повлияют на клиническое ведение. Члены семьи, у которых обнаружен патогенный вариант, должны проходить клинический скрининг с регулярными интервалами. Если у членов семьи пациента не проводилось генетическое тестирование или дало отрицательный результат, они также должны проходить регулярный клинический скрининг, поскольку существует значительная фенотипическая гетерогенность в возрасте манифестации заболевания у членов одной семьи.

Посмертное генетическое тестирование (молекулярная аутопсия)

Известно, что ежегодная частота ВСС в возрастной группе от 1 до 35 лет оценивается от 1,3 до 2,8 на 100 тыс. населения [53], и в 30-40 % случаев аутопсия не выявляет причины внезапной смерти, несмотря на токсикологический и гистопатологический анализы [33]. Предполагается, что часть из них умерла от ВАС, вызванной каналопатиями (например, LQTS, BrS и CPVT).

Согласно рекомендациям, генетическое тестирование материала аутопсии (крови, тимуса, селезенки, печени) показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные заболевания [11], а в случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта рекомендуют каскадное (специфичное для мутации/патогенного варианта) генетическое тестирование у членов семьи первой степени родства [34]. Это особенно актуально, если учесть, что большинство наследственных заболеваний наследуется по аутосомно-доминантному типу, что означает 50%-й шанс унаследовать один и тот же субстрат болезни выжившими членами

семьи [12]. Стандартная панель молекулярной аутопсии, как правило, включает 4 основных гена, составляющих большинство ранее необъяснимых случаев ВСС, включая KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3 / BrS1) и RYR2 (CPVT1) [11].

Сообщалось о результатах молекулярной аутопсии в 113 случаях необъяснимой внезапной смерти, и в 27 % случаев были выявлены патогенные варианты [33]. Lahrouchi N. и соавт. [34] изучали диагностическую ценность молекулярной аутопсии и клиничко-генетического исследования у 302 членов из 82 семей. Ими показано, что комбинация молекулярной аутопсии и клинической оценки выживших родственников увеличивает вероятность выявления патогенного варианта от 28 % до 49 %, а дополнительный независимый результат молекулярной аутопсии составляет 13 %.

Проблемы интерпретации результатов генетического теста

Выбор панели генетических тестов и интерпретация результатов генотипирования требуют высокого уровня специальных знаний и междисциплинарный подход [11]. Идентификация патогенного варианта увеличивает риск развития фенотипа, но не приравнивается к клиническому диагнозу. Также отрицательный результат генетического теста никогда не исключает обоснованный клинический диагноз. Если результат положительный, то его правдоподобность необходимо проверить, поскольку может оказаться, что выявленная мутация не является причиной или единственной причиной заболевания.

Выбор правильного теста для генотипирования может быть затруднен из-за повторения фенотипов и генетической гетерогенности, при этом аналогичный фенотип может быть вызван мутациями в разных генах (синдром «перекрытия») [11]. С другой стороны, одна и та же мутация может привести к разным фенотипам даже в одной семье (вариабельная экспрессивность): например, члены семьи с одинаковой мутацией гена SCN5A могут иметь разные фенотипы, такие как BrS, LQTS и аномалии проводимости сердца [18].

Без предполагаемого диагноза нет смысла проводить общий генетический тест для скрининга каждого известного гена, связанного с ВСС. Такой скрининг часто обнаруживает варианты/мутации, которые не были причиной заболевания в конкретном случае, и может легко привести к неправильному диагнозу. Даже при наличии предполагаемого диагноза, иногда результаты не могут быть правильно интерпретированы без генетиче-

ского и клинического исследования родственников. Идентификация большого количества второстепенных генов, отвечающих за несколько вариантов, увеличивает неопределенность интерпретации.

Трудности интерпретации результатов также связаны с выявлением частого генетического варианта (полиморфизма), который в основном хорошо соответствует фенотипу, но не объясняет тяжесть заболевания [11]. Поэтому спустя несколько лет может выясниться, что выявленная мутация, на самом деле была нерелевантным полиморфизмом. Необходимо отметить, что генетические варианты внезапной смерти у молодых часто остаются как варианты неопределенной значимости в течение многих лет, что затрудняет их ведение. Однако некоторые из них могут быстро превратиться в вероятно патогенные варианты после тщательной проверки. Из-за возрастной пенетрантности ряда наследственных аритмий рекомендуется детей обследовать повторно в подростковом или раннем взрослом периоде.

Литература/References

- Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, et al. Investigation on sudden unexpected death in the young in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2022; 24(2):331–9. DOI: 10.1093/europace/euab176
- Conte G, Scherr D, Lenarczyk R, et al. Diagnosis, family screening, and treatment of inherited arrhythmogenic diseases in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2020; 22(12):1904–10. DOI: 10.1093/europace/euaa223
- Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, et al. Evaluation after sudden death in the young. A global approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007453. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007453
- van den Heuvel LM, Do J, Yeates L, et al. Global approaches to cardiogenetic evaluation after sudden cardiac death in the young: A survey among health care professionals. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1637–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.037
- Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(4):205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2
- Peltenburg PJ, Crotti L, Roston TM, et al. Current gaps in knowledge in inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J*. 2023;31(7–8):272–81. DOI: 10.1007/s12471-023-01797-w
- Mariani MV, Pierucci N, Fanisio F, et al. Inherited arrhythmias in the pediatric population: an updated overview. *Medicina* 2024; 60:94. DOI: 10.3390/medicina600100
- Schwartz PJ. 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome: from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1063–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa769
- Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A. et al. Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024;12(42):5–15. Russian (Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А. и др. Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024; 12(42):5–15). DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15
- Piciacchia F, Auricchio A, Behr ER, et al. Family history of sudden cardiac death in the young and inherited arrhythmia syndromes: awareness and attitudes of general practitioners and private practice cardiologists. *Circ Genom Precis Med*. 2023; 16:92–3. DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003913
- Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7): e1–e59. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
- Kim JA, Chelu MG. Inherited arrhythmia syndromes. *Tex Heart Inst J*. 2021;48(4): e207482. DOI: 10.14503/THIJ-20-7482
- Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. [2nd ed.]. M.: Medpraktika-M, 2018.

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об отсутствии систематических диагностических стратегий у пациентов с наследственной аритмией в реальной клинической практике, а также о низком уровне знаний врачей широкого профиля по вопросам ведения этих пациентов. Комплексный подход к решению этих задач включает реализацию образовательных программ по наследственным аритмиям для врачей разных специальностей, объединение усилий различных медицинских учреждений по созданию информационной базы данных пациентов, а также создание дополнительных профильных центров и/или отделений кардиогенетики, координирующих работу по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи затронутым пациентам и членам их семей. Также важную роль играет строгое соблюдение актуальных клинических рекомендаций врачами профильных специальностей, обеспечение междисциплинарного подхода к ведению пациентов с наследственными аритмиями и стимулирование пропаганды медико-социальных знаний по наследственным заболеваниям и внезапной смерти.

- Russian [Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд.-е]. М.: Медпрактика-М, 2018].
14. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of Brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19):7155. DOI: 10.3390/ijms21197155.
 15. Nakano Y, Shimizu W. Brugada Syndrome as a major cause of sudden cardiac death in Asians. *JACC Asia.* 2022;2(4):412-21. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.03.011
 16. Krahn A, Laksman Z, Sy R, et al. Congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(5):687-706. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.02.017
 17. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart.* 2022; 108:332-38. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259
 18. Loginova E.N., Kirkh E.A., Nechaeva G.I. et al. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):4991. Russian [Логинаова Е.Н., Кирх Е.А., Нечаева Г.И. и др. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4991]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4991
 19. Waddell-Smith KE, Skinner JR, Bos JM. Pre-test probability and genes and variants of uncertain significance in familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):512-19. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.12.011
 20. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Persidskikh YuA, i dr. Long QT Syndrome: Clinical and Genetic Diagnostic Complications. *Kardiologiya v Belarusi.* 2020;12(5):747-66. Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Персидских Ю.А. и др. Синдром удлиненного интервала QT: клинические и генетические сложности диагностики. Кардиология в Беларуси. 2020;12(5):747-66]. DOI: 10.34883/Pl.2020.12.5.012
 21. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annaly aritmologii.* 2022;19(3):196-206. Russian [Бокерия Л.О., Пронишева И.В., Сергуладзе С.Ю. Синдром короткого интервала QT и внезапная сердечная смерть: последние клинические и генетические достижения. Анналы аритмологии. 2022;19(3):196-206]. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.3.9
 22. Dewi IP, Dharmadjadi BB. Short QT syndrome: the current evidences of diagnosis and management. *J Arrhythm.* 2020; 36(6):962-6. DOI: 10.1002/joa3.12439
 23. Dulchenko V.S., Magomedova A. Kh., Vasilenko A.A., Khidirova L.D. Brugada syndrome. *Eurasian heart journal.* 2020; 1:130-5. Russian [Дульченко В.С., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Хидирова Л.Д. Синдром Бругада. Евразийский кардиологический журнал. 2020; 1:130-5]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10004
 24. Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm.* 2021;18(10):1645-46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1179
 25. Shlobin NA, Thijs RD, Benditt DG, et al. Sudden death in epilepsy: the overlap between cardiac and neurological factors. *Brain Commun.* 2024;6(5):fcae309. DOI: 10.1093/braincomms/fcae309
 26. Vitali F, Brieda A, Balla C, et al. Standard ECG in Brugada syndrome as a marker of prognosis: from risk stratification to pathophysiological insights. *Am Heart Assoc.* 2021;10(10):e020767. DOI: 10.1161/JAHA.121.020767
 27. Rieder M, Kreifels P, Stuplich J, et al. Genotype-specific ECG-based risk stratification approaches in patients with long QT syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:916036. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916036
 28. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiol Rev.* 2020; 28(6):325-31. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000302
 29. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil syndrome: a comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2021; 29:165-77. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000326
 30. Voskoboinik A, Hsia H, Moss J, et al. The many faces of early repolarization syndrome: a single-center case series. *Heart Rhythm.* 2020;17(2):273-81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.09.013
 31. Tardo D, Peck M, Subbiah R, et al. The diagnostic role of T wave morphology biomarkers in congenital and acquired long QT syndrome: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2023;28: e13015. DOI: 10.1111/anec.13015
 32. Timothy A, Davies B, Laksman Z, et al. Provocation testing in congenital long QT syndrome: a practical guide. *Heart Rhythm.* 2023;20(11):1570-82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.07.059
 33. Tomassini L, Ricchezza G, Fedeli P, et al. New insights on molecular autopsy in sudden death: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(11):1151. DOI: 10.3390/diagnostics14111151
 34. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *JACC.* 2017;69:2134-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.046

Неконтролируемая артериальная гипертензия: роль перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябова Анна Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0003-1469-0367

Гузенко Татьяна Николаевна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-6302-7230

Цель исследования — определение роли полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и перенесенного COVID-19 у пациентов с неконтролируемой гипертензией.

Материалы и методы. Выполнено клиническое обследование 116 пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии и неконтролируемой артериальной гипертензией. 96 пациентов из них перенесли коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы. Проведено клиническое обследование, исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС.

Результаты. У пациентов в фазе продолжавшегося симптоматического COVID-19 выявлены более высокие показатели систолического артериального давления (САД) ($p_{1-2}=0,03659$; $p_{1-3}<0,00001$), чем в группе

с постковидным синдромом. Установлено, что после COVID-19 у пациентов сохранялся повышенный уровень диастолического артериального давления (ДАД) ($p_{1-3}<0,00001$; $p_{2-3}<0,00001$). В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 носительство гомозиготного генотипа ТТ гена AGT 704Т>С, rs699 встречалось реже ($p=0,005$), чем в контрольной группе. Была обнаружена слабая отрицательная связь генотипа ТТ AGT704 с индексом массы тела с ($r=-0,30$, $p=0,001$), САД ($r=-0,42$, $p=0,0001$) и ДАД ($r=-0,36$, $p=0,0001$).

Заключение. Неконтролируемая АГ являлась долгосрочным эффектом перенесенного COVID-19 легкой и среднетяжелой формы. Анализ временных аспектов выявил наибольшую устойчивость дестабилизации в отношении ДАД. Обнаружена связь повышения АД с аллелем С полиморфизма гена AGT (Т704С), у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в период

до 12 недель. Выявление ассоциации АД с полиморфизмом гена AGT при постковидном синдроме предоставит возможность инициировать персонализированные стратегии лечения и профилактики.

Ключевые слова: постковидный синдром, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полиморфизм генов, генотип AGT 704.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.09.2024

Принята: 10.11.2024



Для цитирования: Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н. Неконтролируемая артериальная гипертензия: роль перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(44):18-25. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-18-25

Uncontrolled arterial hypertension: role of suffered COVID-19 infection and polymorphisms of genes encoding the renin-angiotensin-aldosterone system

Ryabova A.Yu., Guzenko T.N.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia.

AUTHORS

Anna Yu. Ryabova, MD, PhD, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0003-1469-0367

Tatyana N. Guzenko, PhD student of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-6302-7230

The aim of the study was to determine the role of polymorphisms of genes encoding components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and suffered COVID-19 infection in patients with uncontrolled hypertension.

Methods. Clinical examination of 116 patients with stage 2 uncontrolled arterial hypertension was performed. 96 of them had mild to moderate form of coronavirus infection (COVID-19). Clinical examination, studies of polymorphism of genes encoding RAAS components were performed.

Results. Patients in the ongoing symptomatic COVID-19 phase were found to have higher systolic blood pressure (SBP) levels ($p_{1-2}=0.03659$; $p_{1-3}<0.00001$) than in the postcovid syndrome group. We found that diastolic blood pressure (DBP) remained elevated in patients after COVID-19 ($p_{1-3}<0.00001$; $p_{2-3}<0.00001$). In the ongoing symptomatic COVID-19 phase, carriage of the homozygous TT genotype of the AGT 704 T>C gene, rs699, was less frequent ($p=0.005$) than in the control group. There was a weak negative association of TT genotype AGT704 with body mass index with ($r=-0.30$, $p=0.001$), SBP ($r=-0.42$, $p=0.0001$) and DBP ($r=-0.36$, $p=0.0001$).

Conclusion. Uncontrolled AH was a long-term effect of mild to moderate COVID-19. Analysis of time aspects re-

vealed the greatest persistence of destabilization with regard to DBP. The association of BP elevation with the C allele of the AGT gene polymorphism (T704C) was found in patients who had suffered coronavirus infection in the period up to 12 weeks. Identification of the association of BP with the AGT gene polymorphism in postvoid syndrome will provide an opportunity to initiate personalized treatment and develop prevention strategies.

Keywords: postcovid syndrome, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, gene polymorphism, AGT 704 genotype.

Conflict of interests: none declared.

Received: 12.09.2024

Accepted: 10.11.2024

For citation: Ryabova A.Yu., Guzenko T.N. Uncontrolled arterial hypertension: role of suffered COVID-19 infection and polymorphisms of genes encoding the renin-angiotensin-aldosterone system. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(44):18-25. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-18-25

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	АГТ	— ангиотензиноген
ДАД	— диастолическое артериальное давление	АГТ521	— ген ангиотензиногена, мутация С521Т
ИМТ	— индекс массы тела	АГТ704	— ген ангиотензиногена, мутация Т704С
ЛЖ	— левый желудочек	АGTR1	— ген рецептора 1 типа ангиотензина II, мутация А1166С
ПКС	— постковидный синдром	АGTR2	— ген рецептора 2 типа ангиотензина II, мутация G1675A
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система	СYP11B2	— ген альдостеронсинтазы, мутация С(-344)Т
САД	— систолическое артериальное давление	COVID-19	— коронавирусная инфекция
ЧСС	— частота сердечных сокращений		
ЭхоКГ	— эхокардиография		
АСЕ	— ангиотензинпревращающий фермент		

Введение

Значительная часть пациентов, выздоравливающих от коронавирусной инфекции (COVID-19), отмечает различные клинические симптомы физического, психологического и когнитивного характера, несмотря на прекращение репликации вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) через четыре недели после первоначального заражения [1]. В настоящее время термин «постковидный синдром» (ПКС) получил международное признание и широко используется для описания этих симптомов [2]. Длительное течение COVID-19 подразумевает множество неблагоприятных исходов, среди которых часто отмечают сердечно-сосудистые заболевания [3, 4].

Требуется дальнейшее изучение влияния перенесенного COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с целью определения оптимальных лечебных и диагностических мероприятий для этой категории лиц [3]. В настоящее время актуальным является определение возможных маркеров, позволяющих выявить пациентов с неблагоприятными последствиями перенесенного COVID-19 [3]. Вовлеченность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенез COVID-19 предполагает исследование полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, как возможного фактора возникновения неконтролируемой АГ [4].

Цель — определение роли полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, и перенесенного COVID-19 у пациентов с неконтролируемой гипертензией.

Материалы и методы

Выполнено обследование 116 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение №1 ГУЗ «СГКБ №8» по поводу дестабилизации АГ. 96 пациентов имели подтвержденный COVID-19 легкой и среднетяжелой формы сроком более 4-х недель до поступления. Критерии включения: пациенты в возрасте 44–60 лет с АГ 2 стадии с подтвержденным, перенесенным COVID-19 легкой и среднетяжелой формы на амбулаторном этапе более 4-х недель до обследования. Критерии исключения: симптоматическая АГ, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, неоплазии, соматические заболевания в стадии декомпенсации. Контрольная группа: 20 пациентов с дестабилизацией АГ 2 стадии, не болевшие COVID-19. Пациенты были поделены на две группы: до 12 недель и более этого срока, с учетом времени, прошедшего после перенесенного COVID-19 (табл. 1).

Клиническое исследование

Все пациенты прошли обследование, включая клинический осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, электрокардиографию,

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов по группам

Группа и количество пациентов, n	Средний возраст, лет (M±m)	Количество муж/жен, абс. (%)	Период после перенесенного COVID-19, нед.	Среднее количество недель после перенесенного COVID-19, нед. (M±m)
Контрольная группа (n=20)	54,2±3,6	9(45%)/11(55%)	-	-
1 группа (n=51)	54,2±4,4	22(43%) /29(57%)	4–12	7,6±2,1
2 группа (n=45)	52,3±5,3	21(47%) /15(33%)	более 12	19,4±4,5

эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование АД («Валента» Санкт-Петербург). ЭхоКГ проводилось на ультразвуковом сканере HITACHI ALOKA Alpha 7 (Япония). Гены, кодирующие компоненты РААС (ангиотензиногена (AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T), рецептора 1 типа ангиотензина II (AGTR 1: 1166 A>C), рецептора 2 типа ангиотензина II (AGTR 2: 1675 G>A), альдостеронсинтазы (CYP11B 2: -344 C>T)) определялись с использованием амплификатора PHS-2 («Techne», Великобритания). Пациенты получали комплексную гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (периндоприл 8 мг/сут или эналаприл 10–20 мг/сут), антагонист кальция (амлодипин 5–10 мг/сут), препараты с центральным механизмом действия (моксонидин 0,2–0,4 в сутки).

Статистический анализ

Обрабатывались данные с использованием программы Microsoft Excel 2016, R-Studio Version 1.1.383. Выявление характера распределения данных произведено с помощью критерия Шапиро–Уилка. Средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (m) были определены для описательной статистики данных с нормальным распределением. Медиана, первый и третий квантиль (Me [1st Qu; 3st Qu]) были определены для ненормального распределения. Критерий Краскела–Уоллиса был использован для сравнения трех групп несвязанных непрерывных переменных с последующим применением двухвыборочного критерия Уилкоксона ранговых сумм. Для сравнения групп независимых номинативных переменных использованы критерий χ^2 -квадрат Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера (F). Установленный уровень статистической значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Расспрос пациентов, перенесших COVID-19, выявил жалобы на повышенную усталость, снижение толерантности к физической нагрузке, сохраняющиеся после инфекции. Обследование пациентов не выявило различий в группах по полу и возрасту (табл. 2).

Физикальное обследование (табл. 3) выявило большие значения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии у пациентов с перенесенным COVID-19, чем в группе контроля. Ожирение также в этих группах отмечалось чаще ($p = 0,032$; $\chi^2 = 6,857$; $p_{1-2} = 0,719$; $p_{1-3} = 0,029$; $p_{2-3} = 0,013$).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в группах с перенесенным COVID-19 превышала аналогичный показатель в контрольной. ЧСС была максимальной у пациентов в периоде продолжающегося симптоматического COVID-19 ($p_{1-3} < 0,00001$). Систолическое артериальное давление (САД) в этой группе также превышало значения в контрольной и во 2-й группах ($p_{1-2} = 0,036$; $p_{1-3} < 0,00001$). Диастолическое артериальное давление (ДАД) в группах с перенесенным COVID-19 превышало контрольные значения ($p_{1-3} < 0,00001$; $p_{2-3} < 0,00001$).

При лабораторном обследовании выявлен несколько повышенный уровень креатинина в 1-й группе. Показатели ЭхоКГ в сравниваемых группах существенно не различались.

Результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, представлены в таблице 4.

Были получены значимые различия при сравнении генотипов гена AGT 704 у обследованных, перенесших COVID-19, и без COVID-19 ($p_{1-3} = 0,033$). У обследованных перенесших COVID-19 носительство гомозиготного генотипа ТТ встречалось реже ($p = 0,005$).

Выявлена слабая отрицательная связь ИМТ с генотипом ТТ AGT704 ($r = -0,30$; $p = 0,001$), САД

Таблица 2

Возрастные и половые характеристики пациентов, обследованных с АГ

Характеристика обследованных	Группа контроля n = 20	Группа 1 n = 51	Группа 2 n = 45	p
Возраст, лет	54,2±4,59	55[48,5; 63]	53[43;62]	$p_{1-2} = 0,325$ $p_{1-3} = 0,663$ $p_{2-3} = 0,346$
Пол, мужчины/женщины	9 (45%) / 11(55%)	22(43,1%) / 29(56,9%)	21 (46,7%) / 24(53,3%)	Сравнение 3-х групп (критерий Фишера) $p = 0,9414$ Попарное сравнение групп $p_{1-2} = 0,887$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$

Примечание. * — показатели имеют статистически значимые различия с группой контроля; ** — имеются статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами.

Результаты клинического обследования групп обследованных пациентов с АГ

Показатели	Группа 1 n = 51	Группа 2 n = 45	Группа контроля n = 20	Р
ИМТ, кг/м ²	29,21±4,49	29,26±4,85	24,89±3,59***	p1-2= 0,959 p1-3= 0,0001 p2-3= 0,001
Окружность талии, см	94,37±9,84	95,84±11,1	87,37±8,28*	p1-2= 0,496 p1-3= 0,004 p2-3= 0,366
ЧСС, уд/мин	79,53±8,17	74,51±9,40*	72,7±6,31***	p1-2 = 0,022 p1-3<0,00001 p2-3=0,0004
САД, мм рт.ст.	139,6±13,0	131[121;145]*	119,3±15,47*	p1-2=0,036 p1-3 <0,00001 p2-3=0,433
ДАД, мм рт.ст.	84,45±10,13	81,29±11,24	71,1±5,53***	p1-2= 0,153 p1-3<0,00001 p2-3<0,00001
Креатинин, мкмоль/л	84,82±6,22	80,98±8,47*	79±8,82	p1-2= 0,014 p1-3= 0,076 p2-3= 0,404
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,3[1,8;3,0]	2,1[1,7;2,6]	2,02±0,28	p1-2= 0,466 p1-3= 0,132 p2-3= 0,336
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,9±86,97	334[313; 390]	314,6±48,71	p1-2= 0,223 p1-3= 0,062 p2-3= 0,116
Глюкоза, ммоль/л	5,4[4,95;5,9]	5,2[4,9; 5,3]	5,12±0,54	p1-2= 0,129 p1-3= 0,054 p2-3= 0,988
Индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), г/м ²	99,81±11,90	97,07±15,43	98,27±12,56	p1-2= 0,338 p1-3= 0,163 p2-3= 0,320
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	4,93±0,33	4,85±0,31	4,83±0,29	p1-2= 0,218 p1-3= 0,173 p2-3= 0,129
Размер левого предсердия, мм	4[3,71;4,14]	3,97±0,26	3,89±0,32	p1-2= 0,874 p1-3= 0,743 p2-3= 0,692

Примечание. * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой.

($r=-0,42$; $p=0,0001$) и ДАД ($r=-0,36$; $p=0,0001$). Имелась слабая зависимость скорости клубочковой фильтрации ($r=0,42$; $p=0,0001$) с этим генотипом.

Обсуждение

Отсутствие контроля АГ связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в краткосрочной перспективе [1]. На сегодняшний день установлено специфическое влияние тяжелого течения COVID-19 на АД во время и после острой фазы инфекции [5–7]. По нашим данным, даже спустя 12 недель после перенесенного COVID-19 средней и легкой формы у пациентов с уже существующей гипертонической болезнью сохранялась дестабилизация АД. Популяционное исследование здоровья в Гамбурге, включавшее 432 пациента после нетяжелого COVID-19 со сроком не менее 4 месяцев после перенесенного COVID-19 обнаружило у этой категории значимое повышение ДАД (+4,7 мм рт.ст.,

95% ДИ 3,97–5,7, $p < 0,001$) [5]. Для САД была выявлена тенденция к повышению значений (+1,4 мм рт.ст., 95% ДИ 0,4–3,2, $p = 0,120$). Ретроспективное исследование когорты пациентов после перенесенной COVID-19, поступивших в клинику кардиологии Вашингтонского университета с сердечно-сосудистыми симптомами, выявило повышение, как САД, так и ДАД [8]. Однако при обследовании пациентов не был учтен временной фактор после перенесенного COVID-19. По результатам нашего исследования установлено, что даже спустя 12 недель после COVID-19 у пациентов сохранялся повышенный уровень ДАД ($p1-3 < 0,00001$; $p2-3 < 0,00001$). Повышенное САД зафиксировано только в группе продолжающегося COVID-19 ($p1-2=0,036$; $p1-3= < 0,00001$). В этой же группе отмечались максимальные значения ЧСС ($p1-3 < 0,00001$).

Поиск факторов риска возникновения ПКС выявил более высокую распространенность его воз-

Таблица 4

Результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС

Название гена	Генотипы	Группа 1 n = 51	Группа 2 n = 45	Группа контроля n = 20	P		
		Абс. Число/%	Абс. Число/%	Абс. Число/%	Попарное сравнение по генотипу	Попарное сравнение групп	Анализ 3-х групп
AGT704	ТТ	23*/45,1	25/55,6	15*/75	p1-2 = 0,413 p1-3 = 0,033 p2-3 = 0,173	P1-2= 0,434 p1-3 = 0,064 p2-3 = 0,401	0,194
	ТС	16/31,4	14/31,1	4/20	p1-2 = 1 p1-3 = 0,394 p2-3 = 0,549		
	СС	12/23,5	6/13,3	1/5	p1-2 = 0,295 p1-3 = 0,092 p2-3 = 0,422		
AGT521	СС	38/74,5	26/57,8	10/50	p1-2 = 0,189 p1-3 = 0,055 p2-3 = 0,588	p1-2 = 0,471 p1-3 = 0,020 p2-3 = 0,102	0,059
	СТ	13/25,5	18/40,0	9/45	p1-2 = 0,192 p1-3 = 0,065 p2-3 = 0,788		
	ТТ	0/0	1/2,2	1/5	p1-2 = 0,468 p1-3 = 0,5621 p2-3 = 0,436		
AGTR1	АА	37/72,5	35/77,8	17/85	p1-2 = 0,639 p1-3 = 0,361 p2-3 = 0,738	p1-2 = 0,737 p1-3 = 0,185 p2-3 = 0,121	0,3253
	АС	11/21,6	9/20	1/5	p1-2 = 1 p1-3 = 0,158 p2-3 = 0,156		
	СС	3/5,9	1/2,2	2/10	p1-2 = 0,620 p1-3 = 1 p2-3 = 0,524		
AGTR2	АА	20/39,2	20/44,4	9/45	p1-2 = 0,680 p1-3 = 0,789 p2-3 = 1	p1-2 = 0,114 p1-3 = 0,858 p2-3 = 0,428	0,29
	GA	26/51,0	25/55,6	10/50	p1-2 = 0,686 p1-3 = 1 p2-3 = 0,789		
	GG	5/9,8	0/0	1/5	p1-2 = 0,058 p1-3 = 0,668 p2-3 = 0,077		
СУР11В2	СС	23/46,1	27/60	10/50	p1-2 = 0,681 p1-3 = 0,794 p2-3 = 0,588	p1-2 = 0,307 p1-3 = 0,741 p2-3 = 0,601	0,549
	СТ	25/49,0	17/37,8	10/50	p1-2 = 0,306 p1-3 = 1 p2-3 = 0,419		
	ТТ	3/5,9	1/2,2	0/0	p1-2 = 0,620 p1-3 = 0,553 p2-3 = 1		

Примечание. * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой.

никновения у женщин [9–11]. Однако наше исследование не выявило различий в группах по полу. Согласно исследованию, включавшему данные медицинских карт более 1 млн пациентов с перенесенным COVID-19, пациенты с ожирением, избыточной массой тела имели более высокий риск развития ПКС [9, 10]. В нашем исследовании абдоминальное ожирение у перенесших COVID-19 также выявлялось чаще, чем у не болевших ($p = 0,032$, $\chi^2 = 6,857$).

Повышение АД после перенесенного COVID-19 предположительно связано с активацией тканевой РААС. Нарушение регуляции ACE при внедрении SARS-CoV-2, вызывает вазоконстрикцию, воспаление и повреждение клеток [12]. Растет количество сведений, подтверждающих сохранение эндотелиальной дисфункции после перенесенного COVID-19 [14, 15], как возможный механизм возникновения «сердечно-сосудистого»

фенотипа ПКС [8]. Однако этиология ПКС остается неизвестной до настоящего времени [13].

В 2023 г. была предложена новая парадигма ПКС с включением биологических, психологических, социальных факторов, интегрированных в сложные взаимоотношения [14]. В связи с чем, особое значение имеет изучение дисрегуляции генов, как часть биологической составляющей синдрома. С другой стороны, в генетическую архитектуру АД включены моногенные мутации и генетические полиморфизмы, способствующие возникновению АГ [15]. Учитывая факт вовлечения компонентов РААС при COVID-19, можно предположить связь возникновения неконтролируемой АГ при ПКС с полиморфизмом генов указанной системы. Исследования подтверждают связь уровня АГТ с тяжестью COVID-19 [16]. Информация о роли полиморфизмов генов, кодирующих АГТ в развитии ПКС, в настоящее время отсутствует. Мы выявили ассоциацию уровня АД с аллелем С гена АГТ (Т704С) у пациентов в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19. В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 носительство гомозиготного

генотипа ТТ гена АГТ 704Т>С, rs699 встречалось реже ($p=0,005$), чем в контрольной группе. Также была обнаружена слабая отрицательная связь генотипа ТТ АГТ704 с ИМТ с ($r=-0,30$, $p=0,001$), САД ($r=-0,42$, $p=0,0001$) и ДАД ($r=-0,36$, $p=0,0001$).

Заключение

До настоящего времени связь между перенесенным COVID-19 и АГ остается недостаточно изученной. По результатам нашего исследования неконтролируемая АГ являлась долгосрочным эффектом перенесенного COVID-19 легкой и среднетяжелой форм. Анализ временных аспектов выявил наибольшую устойчивость дестабилизации в отношении ДАД.

Выявление ассоциации АД с полиморфизмом гена АГТ при ПКС предоставит возможность инициировать персонализированные стратегии лечения и профилактики.

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

Литература/References

1. Ebinger JE., Kauko A, FinnGen, et al. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry, *European Journal of Preventive Cardiology*, 30(10) August 2023: 960–968. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad066
2. Kartchner D, McCoy K, Dubey J et al.. Literature-Based Discovery to Elucidate the Biological Links between Resistant Hypertension and COVID-19. *Biology*. 2023; 12(9):1269. DOI: 10.3390/biology12091269
3. Chazova NV, Blinova JV, Zhernakova OA. Et al. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):5–13. Russian [Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. Системные гипертензии. 2022;19(3):5–13]. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-3-5-13
4. El-Battrawy I, Nuñez-Gil IJ, Abumayyaleh M, et al. COVID-19 and the impact of arterial hypertension-An analysis of the international HOPE COVID-19 Registry (Italy-Spain-Germany). *Eur J Clin Invest*. 2021 Nov;51(11):e13582. DOI: 10.1111/eci.13582
5. Schmidt-Lauber C, Alba Schmidt E, Hänzelmann S, et al. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens*. 2023 Nov 1;41(11):1721–1729. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003522
6. Angeli F, Zappa M, Verdecchia P. Global burden of new-onset hypertension associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Eur J Intern Med*. 2024 Jan;119:31–33. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.10.016
7. Bielecka E, Sielatycki P, Pietraszko P, et al. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 2;25(3):1837. DOI: 10.3390/ijms25031837
8. Mahmoud Z, East L, Gleva M, Woodard PK, Lavine K, Verma AK. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol*. 2022 Nov 1;366:35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018
9. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv*. 2021. published online Jan 1. [preprint]. DOI: 10.1101/2021.06.24.21259277
10. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv*. 2021. published online Jan 1. [preprint]. DOI: 10.1101/2021.06.28.21259452
11. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653–1659. DOI:10.1056/NEJMSr2006760



13. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Postacute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2024 Mar 19]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Udomsinprasert W, Nontawong N, Saengsiwaritt W, et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2023 Dec;12(2):2239952. DOI: 10.1080/22221751.2023.2239952
15. Magavern EF, Warren HR, Ng FL, et al. An Academic Clinician's Road Map to Hypertension Genomics: Recent Advances and Future Directions MMXX. *Hypertension.* 2021 Feb;77(2):284–295. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14535
16. König S, Vollenberg R, Tepassee PR. The Renin-Angiotensin System in COVID-19: Can Long COVID Be Predicted? *Life (Basel).* 2023 Jun 28;13(7):1462. DOI: 10.3390/life13071462C

Показатели прогнозирования новых эпизодов впервые диагностированной фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Рубаненко О.А., Айдумова О.Ю., Рубаненко А.О.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рубаненко Олеся Анатольевна*, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0001-9351-6177

Айдумова Олеся Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0001-5673-7958

Рубаненко Анатолий Олегович, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0002-3996-4689

Цель — установить показатели, ассоциированные с возникновением новых случаев впервые диагностированной фибрилляцией предсердия (ФП), в группе пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСБПST).

Материалы и методы. В обсервационном исследовании «случай-контроль» приняло участие 769 пациентов с ОКСБПST, находящихся на стационарном лечении в клиниках СамГМУ с 01.01.2019 по 01.01.2020. Проводилась оценка клинических, стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования.

Результаты. Пациенты с ФП были старше (73,5 (66,0;80,0) лет против 66,0(59,0;73,0) лет, $p<0,001$), чаще имели инсульт в анамнезе (20 (21,3%) против 67 (9,9%) пациентов, $p=0,001$), хроническую болезнь почек (ХБП) (79 (84,0%) против 445 (65,9%) пациентов, $p<0,001$), выше частоту сердечных сокращений

(ЧСС) (86,0 (74,0;120,0)/мин против 76,0(70,0;86,0)/мин, $p<0,001$) и количество баллов по GRACE (151,5(143,0;161,0) против 144,0(134,0; 153,0), $p<0,001$), меньшее количество баллов по SYNTAX score (10,0(4,0;41,0) против 40,0(24,0;55,0), $p=0,029$). Пациенты с ФП имели выше уровень креатинина (94,0(80,0; 113,0) мкмоль/л против 86,0(72,0;103,0) мкмоль/л, $p=0,001$), глюкозы (8,0(6,0; 11,0) ммоль/л против 6,0 (6,0;8,0) ммоль/л, $p=0,001$), ниже уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) СКD-EPI (58,0 (46,0; 73,0) мл/мин/1,73 м² против 73,0 (56,0; 87,0) мл/мин/1,73 м², $p<0,001$), общего холестерина (4,70 (3,45; 5,11) ммоль/л против 5,00 (4,29; 6,00) ммоль/л, $p=0,005$), холестерина липопротеинов низкой плотности (2,74(2,00;3,30) ммоль/л против 3,04 (2,45; 3,79) ммоль/л, $p=0,023$). По данным эхокардиографического исследования статистически значимые различия не выявлены.

По результатам многофакторного регрессионного анализа возраст (отношение шансов (ОШ) 1,057; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,010–1,105, $p=0,016$) и ЧСС (ОШ 1,057; 95% ДИ 1,036–1,078, $p<0,001$) имели прямую связь с возникновением ФП. Площадь под ROC-кривой, определяющей риск-стратификацию прогноза ФП и значения логистической регрессионной функции, составила 0,687(0,028) с 95% ДИ 0,631–0,742 ($p<0,001$).

Заключение. Данное исследование демонстрирует, что пациенты с ФП были старше, чаще имели коморбидную патологию (инсульт, ХБП), высокую ЧСС, большее количество баллов по GRACE, меньшее количество баллов по SYNTAX score, более значимое изменение лабораторных показателей (низкую СКФ, высокие концентрации липидного спектра и глюкозы). Анализ параметров выявил, что возраст и ЧСС являются предикторами развития впервые возникшей ФП у пациентов с ОКСБПСТ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 11.08.2024

Принята: 05.11.2024

 BY 4.0



Для цитирования: Рубаненко О.А., Айдумова О.Ю., Рубаненко А.О. Показатели прогнозирования новых эпизодов впервые диагностированной фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(44): 26-33. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-26-33

Predictive markers for new-onset atrial fibrillation in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

Rubanenko O.A., Aidumova O.Yu., Rubanenko A.O.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

AUTHORS

Olesya A. Rubanenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0001-9351-6177

Olesya Yu. Aidumova, Assistant of the Department of Propaedeutic Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0001-5673-7958

Anatoly O. Rubanenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutic Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0002-3996-4689

The aim of the study is to identify markers associated with the occurrence of new-onset atrial fibrillation (AF) in a group of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS).

Methods. A total of 769 patients with NSTEMI-ACS participated in the observational case-control study while undergoing inpatient treatment at SSMU clinics from January 1, 2019, to January 1, 2020. The results of clinical, standard laboratory, and instrumental diagnostic methods were assessed.

Results. Patients with atrial fibrillation (AF) were older [73.5 [66.0; 80.0] years vs. 66.0 [59.0; 73.0] years, $p<0.001$), had a higher incidence of prior stroke [20 [21.3%] vs. 67 [9.9%] patients, $p=0.001$), and chronic kidney disease (CKD) [79 [84.0%] vs. 445 [65.9%] patients, $p<0.001$). They also exhibited a higher heart rate (HR) [86.0 [74.0; 120.0] bpm vs. 76.0 [70.0; 86.0] bpm, $p<0.001$) and GRACE score [151.5 [143.0; 161.0] vs. 144.0 [134.0; 153.0], $p<0.001$), but a lower SYNTAX score [10.0 [4.0; 41.0] vs. 40.0 [24.0; 55.0],

$p=0.029$). Patients with AF also had higher levels of creatinine [94.0 [80.0; 113.0] $\mu\text{mol/l}$ vs. 86.0 [72.0; 103.0] $\mu\text{mol/l}$, $p=0.001$) and glucose [8.0 [6.0; 11.0] mmol/l vs. 6.0 [6.0; 8.0] mmol/l , $p=0.001$), along with lower estimated glomerular filtration rate (eGFR, CKD-EPI) [58.0 [46.0; 73.0] ml/min/1.73 m^2 vs. 73.0 [56.0; 87.0] ml/min/1.73 m^2 , $p<0.001$), total cholesterol [4.70 [3.45; 5.11] mmol/l vs. 5.00 [4.29; 6.00] mmol/l , $p=0.005$), and low-density lipoprotein cholesterol [2.74 [2.00; 3.30] mmol/l vs. 3.04 [2.45; 3.79] mmol/l , $p=0.023$).

According to the echocardiographic findings, no statistically significant differences were identified. Multivariate regression analysis revealed that age [odds ratio [OR] 1.057; 95% confidence interval [CI] 1.010–1.105, $p=0.016$) and HR [OR 1.057; 95% CI 1.036–1.078, $p<0.001$) were directly associated with the occurrence of AF. The area under the ROC curve for the risk stratification of AF prognosis based on logistic regression values was 0.687 (0.028) with a 95% CI of 0.631–0.742 ($p<0.001$).

Conclusion. This study demonstrates that patients with AF were older, more likely to have comorbid conditions (stroke, CKD), higher HR, higher GRACE score, lower SYNTAX score, and more pronounced changes in laboratory parameters (lower eGFR, higher lipid spectrum concentrations, and glucose levels). The analysis identified age and HR as predictors of new-onset AF in patients with NSTEMI-ACS.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, myocardial infarction, chronic kidney disease, risk factors.

Conflict of interests: none declared.

Received: 11.08.2024

Accepted: 05.11.2024

For citation: Rubanenko O.A., Aidumova O.Yu., Rubanenko A.O. Predictive markers for new-onset atrial fibrillation in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12[44]:26-33. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-26-33

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
КДР — конечно-диастолический размер
КДО — конечно-диастолический объем
КСР — конечно-систолический размер
КСО — конечно-систолический объем
КШ — коронарное шунтирование
ЛП — левое предсердие
ОКС — острый коронарный синдром
ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОШ — отношение шансов
ОХ — общий холестерин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ФП — фибрилляция предсердий
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Впервые возникшая фибрилляция предсердий (ФП) часто осложняет течение острого коронарного син-

дрома (ОКС), что приводит к неблагоприятным исходам в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Распространенность ФП у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, варьируется и составляет от 2 до 37%. В литературе упоминаются несколько факторов, влияющих на прогноз, но они остаются предметом дискуссий [1, 2]. Важным моментом является ведение данной категории пациентов, так как, с одной стороны, ФП сопровождается ухудшением течения основного заболевания, увеличением риска тромбоэмболических осложнений, возникновением и декомпенсацией сердечной недостаточности. Наличие коморбидной патологии выступает в роли дополнительного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз пациентов с ФП на фоне развития ОКС [3].

Цель исследования — установить показатели, ассоциированные с возникновением новых случаев впервые диагностированной ФП, в группе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ).

Материалы и методы

В обсервационном исследовании «случай-контроль» приняло участие 769 пациентов с ОКСБПСТ, находящихся на стационарном лечении в клиниках СамГМУ с 01.01.2019 по 01.01.2020. Диагноз ОКСБПСТ ставился на основании текущих рекомендаций [4].

Критерии включения: все больные подписали информированное согласие на участие в испытании. Сроки госпитализации от начала ОКСБПСТ составили 2,0(1,0;3,0) часа, 38% пациентов доставлены в учреждение в течение 2-х часов, 36% — в течение 1 часа, 23% — в течение 3-х часов, 3% — более 3-х часов. Критерии невключения: ОКС с подъемом сегмента ST, другие сердечно-сосудистые заболевания (перикардит, миокардит, кардиомиопатии, тромбоэмболия легочной артерии), декомпенсированные сопутствующие заболевания (заболевания печени, почек, крови, сахарный диабет, злокачественные новообразования). Протокол исследования утвержден этическим комитетом СамГМУ.

Выделены 2 категории: категория с наличием ФП (94 пациента, 45 (47,9%) мужчин, медиана возраста 73,5 (66,0; 80,0) лет), категория с отсутствием ФП (675 пациентов, 367 (54,4%) мужчин, 66,0 (59,0; 73,0) лет). Проводилась оценка клинических, стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программного пакета SPSS версии 26 (США). Для обработки результатов применялись методы непараметрической статистики, так как распределение количественных данных не соответствовало закону нормального распределения (представлены в виде медианы (Me) с 25-м и 75-м перцентилями). Качественные показатели выражались в абсолютных числах и процентах (%).

Для анализа несвязанных выборок использовались такие методы непараметрической статистики, как критерий Манна-Уитни (U-критерий). Оценка различий качественных переменных проводилась с помощью таблиц сопряженности: при числе наблюдений в любой ячейке таблицы 10 и более применялся критерий хи-квадрат, при числе наблюдений от 5 до 9 использовалась поправка Йейтса на непрерывность, а при числе наблюдений < 5 применялся точный критерий Фишера.

Для расчета чувствительности, специфичности, прогностической ценности и диагностической значимости показателей был выполнен ROC-анализ. Бинарная логистическая регрессия использовалась для вычисления отношения шансов (ОШ).

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведения исследования проводился детальный анализ клинических показателей, лабораторных и эхокардиографических параметров. Результаты оценки медикаментозной терапии показали назначение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота, блокаторы P2Y12 рецепторов), антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, сопоставимые между группами. В ряде случаев купирование ФП проводилось спонтанно (у 48 (51,1%) пациентов) в течение 5–30 минут, у симптомных пациентов требовалось введение антиаритмических препаратов III класса (амиодарон) (у 31 (33,0%) пациента), в остальных случаях ввиду отсутствия

клинической симптоматики на фоне возникшей ФП продолжающаяся базисная терапия способствовала купированию аритмии.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Расчет баллов по SYNTAX score проводился у 90 (11,7%) пациентов в виду многососудистого поражения коронарного русла. Как видно из таблицы, выявлены статистически значимые различия по возрасту, перенесенному инсульту, ХБП, ЧСС, риск по GRACE, SYNTAX score. Пациенты с ФП были старше, чаще имели инсульт в анамнезе, ХБП, выше ЧСС (оценивалось в группе с ФП вне эпизода аритмии) и количество баллов по GRACE, меньшее количество баллов по SYNTAX score.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Отсутствие ФП (n=675)	Наличие ФП (n=94)	P
Возраст, полных лет	66,0(59,0;73,0)	73,5(66,0; 80,0)	<0,001
Пол (м/ж), n (%)	367 (54,4%) / 308 (45,6%)	45 (47,9%) / 49 (52,1%)	0,237
Перенесенный ИМ, n (%)	313 (46,4%)	59 (53,2%)	0,215
Инсульт в анамнезе, n (%)	67 (9,9%)	20 (21,3%)	0,001
Заболевание периферических артерий, n (%)	202 (29,9%)	31 (33,0%)	0,546
Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе, n (%)	112 (16,6%)	21 (22,3%)	0,167
Коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе, n (%)	31 (4,6%)	8 (8,5%)	0,127
Хроническая болезнь почек (ХБП), n (%)	445 (65,9%)	79 (84,0%)	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) СКД-ЕР1, ≥60 мл/мин/1,73 м ²	267 (60,0%)	39 (49,4%)	0,003
С3а	105 (15,6%)	23 (24,4%)	—
С3б	56 (8,3%)	15 (16,0%)	—
С4	11 (1,6%)	1 (1,1%)	—
С4	6 (0,9%)	1 (1,1%)	—
Сахарный диабет, n (%)	232 (34,4%)	41 (43,6%)	0,079
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (52,4%)	10 (43,5%)	0,421
Курение, n (%)	5 (0,7%)	0,0 (0,0%)	1,000
ЧСС/мин	76,0 (70,0;86,0)	86,0 (74,0; 120,0)	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,0(120,0; 160,0)	137,5 (120,0; 150,0)	0,144
Риск по GRACE, баллы	144,0 (134,0; 153,0)	151,5 (143,0; 161,0)	<0,001
SYNTAX score, баллы	40,0 (24,0;55,0)	10,0 (4,0; 41,0)	0,029

По результатам эхокардиографического исследования выявлены изменения следующей локализации (зоны гипокинеза): передней стенки — у 163 (21,2%), задней стенки — у 174 (22,6%), боковой стенки — у 103 (13,4%), передне-боковой стенки — у 82 (10,7%), задне-боковой — у 120 (15,6%), неуточненной локализации — у 40 (5,2%) пациентов.

Коронарография проведена 265 (34,5%) пациентам. Изменения показали атеросклеротическое поражение по следующим коронарным артериям: передней межжелудочковой артерии — у 261 (33,9%), огибающей артерии — 139 (18,1%), правой коронарной артерии — у 160 (20,8%), интермедиальной артерии — 6 (0,8%), диагональной артерии — 17 (2,2%), ветви тупого края — 22 (2,9%), задней межжелудочковой артерии — 8 (1,0%) пациентов.

Однососудистое стентирование проведено 222 (28,9%), двухсосудистое стентирование — 79 (10,3%), трехсосудистое — 1 (0,1%) пациенту. На госпитальном этапе отмечались осложнения: у 1 (0,1%) пациента — диссекция артерии, у 1 (0,1%) пациента — реканализация ранее стентированной артерии.

Поражение коронарных артерий по группам представлено в таблице 2.

Таким образом, статистически значимые различия между группами продемонстрированы по поражению огибающей артерии ($p=0,045$).

Данные лабораторных исследований продемонстрированы в таблице 3.

По данным таблицы показано, что пациенты с ФП имели выше уровень креатинина, глюкозы, ниже уровень СКФ СКД-ЕРІ, ОХ и ХС ЛНПП.

Таблица 2

Показатели коронарной ангиографии у лиц с ИБС

Показатель	Отсутствие ФП (n=675)	Наличие ФП (n=94)	p
Поражение передней межжелудочковой ветви, n (%)	236,0 (35,0%)	25,0 (26,6%)	0,108
Поражение огибающей артерии, n (%)	115,0 (17,0%)	24,0 (25,5%)	0,045
Поражение правой коронарной артерии, n (%)	138,0 (20,4%)	22,0 (23,4%)	0,508
Поражение интермедиальной артерии, n (%)	5,0 (0,7%)	1,0 (1,1%)	0,544
Поражение диагональной артерии, n (%)	17,0 (2,5%)	0,0 (0,0%)	0,249
Поражение ветви тупого края, n (%)	22 (3,3%)	0,0 (0,0%)	0,096
Поражение задней межжелудочковой артерии, n (%)	6 (0,9%)	2 (2,1%)	0,255

Таблица 3

Лабораторные параметры у лиц с ИБС

Показатель	Отсутствие ФП (n=675)	Наличие ФП (n=94)	p
Креатинин, мкмоль/л	86,0 (72,0; 103,0)	94,0 (80,0; 113,0)	0,001
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	73,0 (56,0; 87,0)	58,0 (46,0; 73,0)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (6,0; 8,0)	8,0 (6,0; 11,0)	0,001
Гемоглобин, г/л	136,0 (123,0; 146,0)	132,0 (119,0; 142,0)	0,083
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	5,00 (4,29; 6,00)	4,70 (3,45; 5,11)	0,005
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ммоль/л	3,04 (2,45; 3,79)	2,74 (2,00; 3,30)	0,023
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ммоль/л	1,06 (1,00; 1,40)	1,00 (0,95; 1,41)	0,543
Тропонин Т, нг/л	43,95 (15,0; 412,5)	75,0 (21,0; 343,5)	0,228

Таблица 4

Эхокардиографические параметры у больных ИБС

Показатель	Отсутствие ФП (n=675)	Наличие ФП (n=94)	p
Конечно-систолический размер (КСР), мм	31,0 (27,0; 35,0)	29,0 (27,0; 6,5)	0,847
Конечно-диастолический размер (КДР), мм	47,0 (43,0; 52,0)	47,0 (44,0; 52,0)	0,680
Конечно-систолический объем (КСО), мл	38,0 (31,0; 50,0)	40,0 (30,0; 56,0)	0,765
Конечно-диастолический объем (КДО), мл	97,0 (80,0; 120,0)	98,0 (80,0; 113,0)	0,680
Левое предсердие (ЛП), площадь, мм ²	38,0 (35,0; 42,0)	40,0 (36,0; 44,0)	0,013
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), г/м ²	103,0 (87,0; 121,0)	106,5 (95,5; 123,5)	0,208
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %	58,0 (51,0; 62,0)	56,0 (50,0; 60,0)	0,053

Данные эхокардиографического исследования продемонстрированы в таблице 4. Не выявлены статистически значимые различия по изучаемым параметрам.

Группы отличались по количеству койко-дней: в группе с ФП 11,0(8,0;14,0) койко-дней и в группе без ФП 10,0(8,0;13,0) койко-дней ($p=0,004$).

Подготовлена модель прогнозирования риска возникновения новых случаев ФП в зависимости от клинико-инструментальных факторов методом бинарной логистической регрессии. Созданная многофакторная модель регрессии является ста-

Таблица 5

Характеристики связи предикторов с вероятностью развития новых случаев ФП у пациентов с ОКСБПСТ

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Грубое ОШ; 95% ДИ	р	Скорректированное ОШ; 95% ДИ	р
Возраст	1,071; 1,046–1,096	<0,001	1,057; 1,010–1,105	0,016
ЧСС	1,046; 1,034–1,058	<0,001	1,057; 1,036–1,078	<0,001

статистически значимой ($p < 0,001$). Принимая во внимание значение коэффициента детерминации Найджелкерка, 28,9% дисперсии риска возникновения ФП определяются факторами, включенными в модель.

Учитывая значения регрессионных коэффициентов, возраст и ЧСС (оцениваемая вне приступа ФП в группе с аритмией) продемонстрировали прямую связь с риском развития ФП. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 5.

Для логистической функции точка Юдена (P) составила 18,48%. При значениях $P \geq 18,48\%$ прогнозировался высокий риск развития ФП, если значение $P < 18,48\%$ — низкий риск развития ФП. Чувствительность составила 85,7% и специфичность модели — 52,9%, положительный прогностический результат — 60,0%, отрицательный прогностический результат — 91,0%, диагностическая точность — 80,7%.

Площадь под ROC-кривой, определяющей риск-стратификацию прогноза ФП и значения логистической регрессионной функции (рис. 1), составила 0,687(0,028) с 95% ДИ 0,631–0,742. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Обсуждение

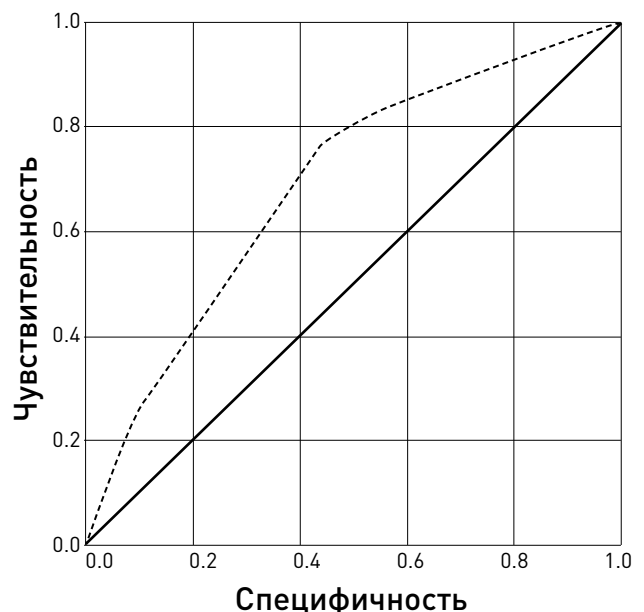
ФП является одной из распространенных ССЗ, которая влияет на качество и продолжительность жизни взрослых лиц в разных странах мира. Ее молекулярные, клеточные, нейрогуморальные и гемодинамические патофизиологические механизмы сложны, и растет понимание того, что широкий спектр сопутствующих заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий, способствующему развитию ФП. Более того, недавние исследования показали, что ЧСС не является постоянной, и что временные изменения сопутствующих состояний усложняют динамику ФП.

В настоящей работе частота встречаемости впервые возникшей ФП составила 12,2%, что согласуется с литературными источниками [5].

Наши данные демонстрируют, что возраст является фактором риска (ФР) возникновения ФП при ОКСБПСТ, что согласуется с результатами других работ. Так, Ven Halima M. с соавт. (2022) показал, что при многофакторном анализе в качестве неза-

висимых предикторов развития ФП при ОКС выступил возраст старше 62 лет ($p = 0,04$; скорректированный ОШ = 4,83; ДИ 95%: 1,07–21,77) наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесенным инсультом и урикемией [1].

ROC кривые



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Рис. 1. ROC-кривая для логистической регрессионной функции и риска развития ФП

Результатам работы демонстрируют, что высокая ЧСС определяет риск развития впервые возникшей формы ФП у пациентов с ОКСБПСТ.

Известно, что повышенная ЧСС вызывает ишемию миокарда у пациентов с ИБС, и снижение ЧСС является общепризнанной стратегией предотвращения эпизодов ишемии [6]. Кроме того, клинические данные свидетельствуют о том, что замедление ЧСС уменьшает симптомы стенокардии за счет улучшения микроциркуляции и коронарного кровотока [7]. Повышенная ЧСС является установленным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и ХСН [8]. Соответственно, снижение ЧСС улучшает прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, что было продемонстрировано в исследовании SHIFT.

ЧСС также является важным фактором, определяющим аритмии; низкая ЧСС может быть связана с ФП, а высокая ЧСС после физической нагрузки может быть связана с внезапной сердечной смертью. Кроме того, пациенты с ФП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [9–12].

Продемонстрировано, что ЧСС в состоянии покоя является потенциальным ФР развития ФП [13]. Однако результаты данного анализа были противоречивыми, и взаимосвязь между ЧСС и ФП не установлена [14,15]. В последующем мета-анализе поиск в базах данных Cochrane Library, PubMed и Embase с включением 10 исследований представил в общей сложности 18 630 случаев ФП у 431 432 участников [16]. При анализе зависимости доза-эффект были получены данные о нелинейной связи между ЧСС в покое и риском развития ФП (нелинейность, $p < 0,0001$), что свидетельствует о значительной J-образной связи между этими двумя факторами. Как низкая, так и высокая ЧСС в покое была связана с повышенным риском развития ФП по сравнению со средней частотой (68–80 ударов в минуту).

Результаты настоящей работы частично согласуются с литературными данными. Так, в исследовании Ben Halima M. с соавт. (2022) в многофакторной регрессии в качестве независимых предикторов развития ФП у пациентов с ОКС помимо возраста старше 62 лет ($p = 0,04$; скорректированный ОШ = 4,83; ДИ 95% 1,07–21,77) выступили хроническая почечная недостаточность ($p = 0,043$; скорректированный ОШ = 6,61; ДИ 95% 1,06–35,80), наличие в анамнезе инсульта ($p = 0,002$; скорректированный ОШ = 44,51; ДИ 95% 3,97–498,10) и урикемия, превышающая или равная 62 мг/л ($p = 0,04$; скорректированный ОШ = 4,4; ДИ 95% 1,06–18,15) [1].

Похожие данные демонстрирует работа Biccirè FG с соавт. (2023), где пациенты с ФП были старше ($p < 0,001$), чаще страдали артериальной гипертензией ($p = 0,012$), хронической обструктивной болезнью легких ($p < 0,001$) и гипертиреозом ($p = 0,018$) [2].

Как видно из нашего исследования, эхокардиографические показатели не вошли в предиктивную модель, что может быть обусловлено механизмами возникновения ФП при ОКСБПСТ. В частности, ишемия, вызванная острой формой ИБС, может

приводить к нарушению электрической активности миокарда, что способствует развитию ФП; растяжение предсердий: увеличение давления в левом предсердии, связанное с сердечной недостаточностью или другими состояниями, может предрасполагать к ФП; воспалительные процессы: ОКС сопровождается системным воспалением, которое может повлиять на электрическую проводимость и автоматизм предсердий; стресс и активация симпатической нервной системы: острая стрессовая реакция организма на внезапную ишемию миокарда может приводить к повышению симпатической активности, что также увеличивает риск развития ФП; сопутствующие заболевания: наличие хронических заболеваний, таких как гипертония или сердечная недостаточность, может повышать риск развития ФП у пациентов с ОКС [17–19]. Эти механизмы могут действовать как по отдельности, так и в сочетании, увеличивая вероятность возникновения ФП у пациентов с ОКС. Таким образом, профилактические мероприятия по коррекции факторов риска, медикаментозная терапия коморбидной патологии или своевременное лечение при возникшем ОКС, в том числе требующее проведение коронарографии, будут снижать вероятность развития впервые диагностированной ФП.

Следовательно, факторы, взаимосвязанные с риском впервые возникшей ФП, при ОКСБПСТ требуют тщательной оценки при поступлении пациентов в стационар.

Заключение

Данное исследование демонстрирует, что пациенты с ФП были старше, чаще имели коморбидную патологию (инсульт, ХБП), высокую ЧСС, большее количество баллов по GRACE, меньшее количество баллов по SYNTAX score, более значимое изменение лабораторных показателей (низкую СКФ, высокие концентрации липидного спектра и глюкозы). Анализ параметров выявил, что возраст и ЧСС являются предикторами развития впервые возникшей ФП у пациентов с ОКСБПСТ.

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

Литература/References

1. Ben Halima M, Yaakoubi W, Boudiche S, Rekik B, Zghal Mghaieth F, Ouali S, Mourali MS. New-onset atrial fibrillation after acute coronary syndrome: prevalence and predictive factors. *Tunis Med.* 2022;100(2):114-121.
2. Biccirè FG, Tanzilli G, Prati F et al. Prediction of new onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention using the C2HEST and mC2HEST scores: A report from the multicenter

- REALE-ACS registry. *Int J Cardiol.* 2023;386:45-49. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.05.023
3. Heijman J, Linz D, Schotten U. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2021 Feb 10;83:83-106. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031720-085307
 4. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4418. Russian (Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020 Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4418). DOI:10.15829/1560-4071-2021-4418.
 5. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Russ J Cardiol* 2017, 7 (147): 7–86. Russian (Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Рабочая группа по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (EOK). Разработано при особом участии Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA). Одобрено Европейской организацией по изучению инсульта (ESO). Российский кардиологический журнал. 2017; 7 (147): 7–86). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
 6. Tanna MS, Messerli FH, Bangalore S. Stable coronary artery disease: are there therapeutic benefits of heart rate lowering? *J Hypertens.* 2019;37(6):1112-1118. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002041
 7. Hohneck AL, Fries P, Ströder J et al Effects of heart rate reduction with ivabradine on vascular stiffness and endothelial function in chronic stable coronary artery disease. *J Hypertens.* 2019;37(5):1023-1031. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001984
 8. Khan AA, Boriani G, Lip GYH. Are atrial high rate episodes (AHREs) a precursor to atrial fibrillation? *Clin Res Cardiol.* 2020;109(4):409-416. DOI: 10.1007/s00392-019-01545-4
 9. Hämmerle P, Aeschbacher S, Schlageter V, et al.; Swiss-AF Investigators. Heart rate variability and stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2024;21(9):1509-1516. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.05.028
 10. Yoon GS, Choi SH, Kwon SW, et al. Correlation of heart rate recovery and heart rate variability with atrial fibrillation progression. *J Int Med Res.* 2021;49(11):3000605211057822. DOI: 10.1177/03000605211057822
 11. Persson AP, Fedorowski A, Hedblad B, et al. Heart rate and premature atrial contractions at 24hECG independently predict atrial fibrillation in a population-based study. *Heart.* 2020;106(4):287-291. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315119
 12. Yogeswaran V, Wiggins KL, Sitlani CM et al. Resting Heart Rate and Incident Atrial Fibrillation in Black Adults in the Jackson Heart Study. *JAMA Netw Open.* 2024;7(10):e2442319. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.42319
 13. Simu G, Rosu R, Cismaru G, et al. Atrial high-rate episodes: a comprehensive review. *Cardiovasc J Afr.* 2021;32(2):102-107. DOI: 10.5830/CVJA-2020-052
 14. Meza C, Juega J, Francisco J et al. Accuracy of a Smartwatch to Assess Heart Rate Monitoring and Atrial Fibrillation in Stroke Patients. *Sensors (Basel).* 2023;23(10):4632. DOI: 10.3390/s23104632
 15. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, et al. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace.* 2019;21(10):1459-1467. DOI: 10.1093/europace/euz172
 16. Geurts S, Tilly MJ, Arshi B, et al. Heart rate variability and atrial fibrillation in the general population: a longitudinal and Mendelian randomization study. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(6):747-758. DOI: 10.1007/s00392-022-02072-5
 17. Potpara T. Atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *EuroIntervention.* 2024;20(16):961-3. DOI: 10.4244/EIJ-E-24-00043
 18. Noubiap JJ, Agbaedeng TA, Nyaga UF et al. Atrial fibrillation incidence, prevalence, predictors, and adverse outcomes in acute coronary syndromes: A pooled analysis of data from 8 million patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(3):414-422. DOI: 10.1111/jce.15351
 19. Olesin A.I., Konstantinova I.V. Atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome: assessment of the risk of its development depending on the choice of primary prevention strategy. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2024. 9(31): 39-48. Russian (Олесин А.И., Константинова И.В. Фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: оценка риска ее развития в зависимости от выбора стратегии первичной профилактики. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2024. 9(31): 39-48). DOI: 10.24412/2311-1623-2021-31-39-48

Гипертензивные расстройства при беременности: диагностика, целевой уровень артериального давления и фармакотерапия

Богатырева М. М.-Б.

ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Богатырева Макка Магомет-Башировна*, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас, Россия. ORCID: 0009-0002-1793-8305

В обзорной статье обсуждаются актуальные и спорные данные, связанные с вопросами о распространенности, диагностике и лечении гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ). Представлены современные данные об определении, классификации, патофизиологии развития ГРБ, в том числе патофизиологии развития маточной и плацентарной преэклампсии. Обсуждаются вопросы стратификации и прогнозирования риска развития преэклампсии с помощью современных лабораторных и инструментальных методов обследования. При этом большое внимание уделено современным, клинически обоснованным подходам к ГРБ, улучшению исходов и профилактике осложнений со стороны матери и плода. Особое внимание уделено лечению тяжелой артериальной гипертензии (АГ), преэклампсии, в том числе преэклампсии с тяжелыми проявлениями. Представлены данные патофизиологии развития, лечения послеродовой АГ, в том числе при грудном вскармливании. Также представлены основные

подходы к диагностике и лечению уже существовавшей вторичной АГ при беременности.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства при беременности, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, стратификация риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 20.09.2024

Принята: 12.11.2024

 (CC) BY 4.0



Для цитирования: Богатырева М.М.-Б. Гипертензивные расстройства при беременности: диагностика, целевой уровень артериального давления и фармакотерапия. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(44):34-46. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-34-46

Hypertensive disorders in pregnancy: diagnosis, target blood pressure levels and pharmacotherapy

Bogatyreva M. M.-B.

Ingush State University, Magas, Russia

AUTHORS

Makka M.-B. Bogatyreva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Ingush State University, Magas, Russia. ORCID: 0009-0002-1793-8305

This review article discusses current and controversial data related to questions about the prevalence, diagnosis, and treatment of hypertensive disorders of pregnancy (HDP). Current data on the definition, classification, and pathophysiology of HDP, including the pathophysiology of uterine and placental pre-eclampsia, are presented. The issues of stratification and risk prediction of pre-eclampsia development using modern laboratory and instrumental examination methods are discussed. Much attention is paid to modern, clinically based approaches to HDP, improvement of outcomes and prevention of maternal and fetal complications. Special attention is paid to the management of severe arterial hypertension (AH), pre-eclampsia, including pre-eclampsia with severe manifestations. Data on the pathophysiology of development, treatment of postpartum AH, including breastfeeding, are presented. The main approaches to the diagnosis

and treatment of pre-existing secondary AH in pregnancy are also presented.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, gestational arterial hypertension, pre-eclampsia, risk stratification.

Conflict of interests: none declared.

Received: 20.09.2024

Accepted: 12.11.2024

For citation: Bogatyreva M. M.-B. Hypertensive disorders in pregnancy: diagnosis, target blood pressure levels and pharmacotherapy. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024. 12(44):34-46. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-34-46

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ГРБ — гипертензивные расстройства при беременности
ИМТ — индекс массы тела
МРТ — магнитно-резонансная томография
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД — систолическое артериальное давление
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМАД — суточное мониторирование АД

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
АСС — Американский колледж кардиологов
CHAP — Chronic Hypertension and Pregnancy
CHIPS — The Control of Hypertension in Pregnancy Study
CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях
PLGF — плацентарный фактор роста
sFlt1 — циркулирующая растворимая fms-подобной тирозинкиназа 1

Введение

Распространенность гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) во всем мире составляет почти 10 % и является основной причиной материнской, плодной или неонатальной заболеваемости и смертности [1]. Повышение артериального давления (АД) приводит со стороны матери к повышению рисков развития острого нарушения мозгового кровообращения, отека легких, отслойки плаценты, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

и тромбоемболических осложнений, полиорганной недостаточности. Со стороны плода ГРБ приводят к развитию внутриутробной смертности, недоношенности, задержке внутриутробного развития, повышают риски развития преждевременных родов, низкого веса при рождении [2]. Распространенность ГРБ продолжает расти вследствие нарастания частоты ожирения и других кардиометаболических факторов у беременных, а также повышения возраста беременных [3].

Определение и классификация гипертензивных расстройств при беременности

Большинство руководств во всем мире определяют артериальную гипертензию (АГ) во время беременности как АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и классифицируют АГ как легкую ($140\text{--}159/90\text{--}109$ мм рт.ст.) или тяжелую (≥ 160 мм рт.ст./ 110 мм рт.ст.) [2, 4], в отличие от общепринятой трехступенчатой классификации АГ вне беременности.

Пороговые значения диагностики и лечения АГ для населения в целом с годами изменились. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов (АСС)/Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2017 года порог для диагностики АГ был снижен до $130/80$ мм рт.ст. по сравнению с $140/90$ мм рт.ст., [5] на основе обсервационных исследований и клинических испытаний, демонстрирующих снижение частоты сердечно-сосудистых событий при лечении до более низких уровней АД.

Повышенное систолическое артериальное давление (САД) на протяжении всей беременности,

даже ниже диагностического порога АГ, связано с повышенным риском преждевременных родов, недоношенности для гестационного возраста и низкой массы тела при рождении [6]. В когортном исследовании, включавшем 137389 беременностей, оценивали распространенность АГ среди беременных женщин, используя нижний диагностический порог АСС/АНА (САД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст.) вместо порогового значения Американского колледжа акушеров и гинекологов (АГОГ) (САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 105 мм рт.ст.). При этом распространенность АГ увеличилась с 10,3% до 28,1%, что привело к получению чистого индекса реклассификации 20,8% для выявления будущей преэклампсии и 3,8% для выявления нежелательных явлений у плода/новорожденного [7].

ГРБ классифицируют в зависимости от времени их возникновения во время беременности. Определение и классификация ГРБ обобщены в таблице 1 [8].

Измерения АД в начале второго триместра у женщин, ранее не измерявших АД, следует ин-

Таблица 1

Классификация артериальной гипертензии при беременности

А. Существующая (хроническая) АГ. АГ, предшествующая беременности или развившаяся до 20 недель беременности, обычно сохраняется более 42 дней после родов и может быть ассоциирована с протеинурией.			
1. Первичная АГ	2. Вторичная АГ	АГ «белого халата» (повышенное офисное и нормальное АД вне офиса)	Маскированная АГ (нормальное офисное и повышенное вне офиса АД).
Б. Гестационная АГ. АГ развивается после 20 недель беременности и обычно проходит в течение 42 дней после родов.			
1. Транзиторная гестационная АГ выявляется в клинике, но затем проходит при повторных измерениях АД, проводимых в течение нескольких часов, связана с 40% риском развития истинной гестационной АГ или преэклампсии в оставшуюся часть беременности		2. Преэклампсия — это гестационная АГ, сопровождающаяся одним или несколькими из следующих состояний, впервые возникших на 20 неделе беременности или после нее: - протеинурия (экскреция альбумина с мочой в течение 24 часов >300 мг/сут или отношение альбумин/креатинин в случайной пробе мочи >30 мг/г) - острое повреждение почек (сывороточный креатинин ≥ 90 мкмоль/л) - поражение печени (повышение уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы >40 МЕ/л с болью в правом подреберье или эпигастрии или без нее) - неврологические осложнения (например, эклампсия, изменение психического статуса, слепота, инсульт, клонус, сильные головные боли, постоянные зрительные скотомы) - гематологические осложнения (количество тромбоцитов $<150\ 000 \times 10^9$, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гемолиз) - маточно-плацентарная дисфункция (задержка роста плода, аномальный доплеровский анализ пупочной артерии или мертворождение)	
С. Существовавшая ранее АГ + преэклампсия. Существовавшая ранее АГ, связанная с любой из вышеперечисленных дисфункций материнских органов, соответствующих преэклампсии, или дальнейшее повышение АД с впервые возникшей протеинурией.			
Д. Антенатально неклассифицируемая АГ. Если повышенное АД впервые регистрируется после 20 недель беременности и диагностируется АГ, необходимо повторное обследование через 42 дня после родов. Если АГ разрешается, ее следует переклассифицировать как гестационную АГ, тогда как если АГ сохраняется, ее следует переклассифицировать как ранее существовавшую АГ.			

терпретировать с осторожностью из-за физиологического падения АД во втором триместре. Женщин с гипертензивным уровнем АД после 20 недель и неизвестным уровнем АД до 20 недель следует вести как с женщинами с гестационной АГ. У этих женщин с неклассифицируемой АГ до беременности повторная оценка АД через 6 недель после родов поможет отличить ранее существовавшую гипертензию от гестационной АГ.

Среди женщин с уже существующей гипертензией почти у 25% разовьется наложенная преэклампсия [9]. Обычно это связано с резким или прогрессирующим повышением АД. Клиницисты всегда должны рассматривать преэклампсию как серьезное заболевание с довольно непредсказуемыми последствиями.

Измерение артериального давления во время беременности

Аускультативный метод измерения АД остается золотым стандартом, поскольку автоматические устройства имеют тенденцию занижать АД и ненадежны при тяжелой преэклампсии. В клинических целях для определения АГ во время беременности необходимы два повышения АД с интервалом в четыре часа. Следует использовать только устройства, одобренные специально для беременных [10]. Суточное мониторирование АД (СМАД) превосходит офисное измерение АД для прогнозирования исхода беременности. СМАД помогает избежать ненужного лечения в условиях АГ белого халата.

Неустойчивая артериальная гипертензия

АГ «белого халата» встречается у 25% небеременного взрослого населения, ее распространенность во время беременности менее определена и варьируется от 4 до 30% по разным данным [11]. На основании 24-часового измерения АД у 32% женщин с АГ была диагностирована АГ «белого халата» [12]. Метаанализ исследований, посвященных АГ «белого халата», показал повышенный риск преэклампсии и неблагоприятных исходов для плода по сравнению с женщинами с нормотензией, однако риски были ниже по сравнению с женщинами с устойчивой хронической или гестационной АГ [13]. Любая категория неустойчивого повышения АД во время беременности может перейти в стойкую АГ.

Патофизиология гипертензивных расстройств при беременности

Во время нормальной беременности системное сосудистое сопротивление снижается, а объем плазмы и сердечный выброс увеличиваются [15]. У женщин

с преэклампсией некоторые исследования показали, что объем плазмы может уменьшаться [16]. При нормальной беременности почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) увеличиваются на 50%, но примерно на 30% ниже у женщин с преэклампсией. Многочисленные исследования у женщин с преэклампсией, показали подавление активности ренина плазмы, высокое АД, снижение СКФ и частое развитие отеков [9].

Кардиометаболические изменения более выражены у женщин, у которых развивается преэклампсия, и включают повышение резистентности к инсулину, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности [17]. Гиперкоагуляция, признак нормальной беременности, может быть чрезмерной при преэклампсии, и вызвана повышенным образованием тромбина, фибриногена и активированной резистентностью к протеину С, а также снижением протеина S и фибринолиза [18].

Патогенез синдрома плацентарной и материнской преэклампсии

Во время нормальной беременности диаметр спиральных артерий матки значительно увеличивается из-за ремоделирования эндотелия и гладких мышц сосудов, стимулируемого высвобождением протеаз из эндovasкулярного трофобласта и клеток естественных киллеров матки. Неспособность ремоделировать спиральную артерию (то есть, сохранение гладких мышц) является признаком преэклампсии и приводит к снижению маточно-плацентарной перфузии, что было продемонстрировано неинвазивными исследованиями кровотока и перфузии с использованием доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19].

Патология плаценты, обусловленная реологическими нарушениями, включает изменения архитектуры ворсинок из-за турбулентных струй, проникающих в межворсинчатое пространство со скоростью 1–2 м/с (в 10–20 раз выше нормы), вызывающих разрыв закрепляющихся ворсинок и образование эхогенных кистозных поражений, видимых во время УЗИ [20]. Кроме того, сохранение гладких мышц сосудов сохраняет способность к спонтанной вазоконстрикции и ишемическому реперфузионному повреждению.

Аномальная плацентация на ранних сроках беременности приводит к увеличению антиангиогенного фактора плацентарного происхождения: циркулирующей растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1), и как следствие к нейтрализа-

ции и снижению проангиогенных факторов: плацентарного фактора роста (PlGF) и фактора роста эндотелия сосудов, что способствует гломерулопатии и повышению АД [19]. Измерения sFlt1, PlGF и их соотношения были включены в стратификацию риска в нескольких терапевтических исследованиях по профилактике преэклампсии, но обычно не используются для руководства клинической помощью в большинстве стран.

Повышенное соотношение sFlt1/PlGF может быть особенно выражено у женщин с ранней (менее 34 недель беременности) тяжелой преэклампсией, которую некоторые называют плацентарной преэклампсией из-за связи между плацентарной ишемией и неблагоприятными исходами для плода [21].

Преэклампсия, возникающая на более поздних сроках беременности, ассоциируется с сосудистой дисфункцией у матери до беременности (вторичной по отношению к АГ, сахарному диабету или ожирению), менее выраженной плацентарной патологией и меньшим количеством осложнений у плода [21]. Молекулярные и патофизиологические механизмы преэклампсии еще до конца не ясны, но этиология, вероятно, представляет собой комбинацию и взаимодействия как плацентарного, так материнского путей. Независимо от варианта преэклампсии, диагностика и лечение ГРБ остаются основой профилактики непосредственных осложнений у матери, а также профилактики судорог с помощью сульфата магния.

Дополнительные исследования при беременности

При ГРБ рекомендуются основные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование на ферменты печени, креатинин, мочевую кислоту. Гиперурикемия при ГРБ ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода [22].

Обследование на суточную альбуминурию, альбумин-креатининовое соотношение позволяет выявить на ранних сроках беременности уже существовавшее заболевание почек, а во второй половине беременности — преэклампсию. Протеинурия может быть также предвестником последующего повышения АД при естественном течении преэклампсии, а также наличие протеинурии больше не является непереносимым критерием диагностики преэклампсии [23].

Были протестированы несколько лабораторных маркеров для прогнозирования преэклампсии на ранних сроках беременности:

- ангиогенные факторы [Эндоглин, PlGF, sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF];

- связанный с беременностью белок А плазмы в сочетании с клиническими (например, АД, материнскими факторами риска — ФР) и ультразвуковыми характеристиками (например, доплерография маточных артерий) [24].

Однако желательно провести дополнительные исследования для уточнения роли вышеуказанных маркеров отдельно или в сочетании с клиническими характеристиками для прогнозирования преэклампсии [24, 25].

Если креатинин сыворотки или какой-либо анализ мочи отклоняются от нормы, необходимо рассмотреть УЗИ почек и дуплексного сканирования маточных и пупочных артерий (выполняется после 20 недель беременности) для выявления лиц с более высоким риском гестационной АГ, преэклампсии и задержки внутриутробного развития.

Профилактика преэклампсии и неблагоприятных исходов для матери и плода

Метаанализ 44 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что диетотерапия снижает прибавку веса матери во время беременности и улучшает исходы беременности [26].

Кроме того, у женщин с низким потреблением кальция (то есть, <600 мг/день) рекомендован прием добавок кальция в дозе по меньшей мере 1 г/день для снижения риска преэклампсии [27]. И, хотя нет рекомендаций об ограничении соли, разумно, чтобы женщины с уже существующей АГ продолжали придерживаться диеты с ограничением натрия.

Физические упражнения могут снизить риск гестационной АГ и преэклампсии примерно на 30 и 40 %, соответственно [28]. Первое канадское руководство по физической активности во время беременности, опубликованное в 2019 году, рекомендует физическую активность всем женщинам без противопоказаний [29]. Если нет противопоказаний, следует рекомендовать аэробные упражнения (3–4 раза в неделю по 30–60 минут до родов).

Медикаментозная терапия

Аспирин в низких дозах, начиная с 12–16 недель беременности, снижает риск преэклампсии и связанных с ней неблагоприятных исходов на 10–20 % у женщин из группы повышенного риска. Классификация риска преэклампсии, как высокого, так и умеренного основана на рекомендациях АCOG по терапии аспирином для предотвращения преэклампсии. Терапия

показана при наличии ≥ 1 высокого или ≥ 2 ФР средней степени тяжести [30].

Высокий риск преэклампсии включает:

- Предыдущую преэклампсию;
- Хроническую АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.);
- Прегестационный диабет;
- Хроническую болезнь почек (ХБП);
- Многоплодную беременность;
- Аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром.

Умеренный риск преэклампсии включает:

- Анамнез неблагоприятного исхода беременности (мертворождение, отслойка плаценты);
- Возраст 35 лет и старше;
- Индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более при первом посещении;
- Отягощенный семейный анамнез (родственники первой степени родства);
- Низкий социально-экономический статус;
- Расу (негроидная).

Другие ФР развития преэклампсии включают также: хроническую АГ (АД $130\text{--}139/80\text{--}89$ мм рт.ст.), АГ «белого халата», ИМТ более 25 кг/м^2 , гестационный диабет, инсулинорезистентность, острое повреждение почек в анамнезе, гипертиреоз, трисомию-13 у плода, генетическую предрасположенность, вспомогательные репродуктивные технологии, донорство ооцитов, интервал беременности более 4 лет.

При высоком или умеренном риске преэклампсии рекомендован прием $100\text{--}150$ мг ацетилсалициловой кислоты, начиная с 11 по 14 неделю до 36-й недели беременности [31].

Антигипертензивная терапия во время беременности

Лечение ГРБ включает вопрос о пользе лечения и нормализации АД у беременных женщин в сочетании с опасениями по поводу благополучия плода из-за снижения маточно-плацентарной перфузии и внутриутробного воздействия антигипертензивных препаратов.

Легкая ранее существовавшая эссенциальная артериальная гипертензия

Решение о антигипертензивной терапии в первом и начале второго триместра может быть индивидуальным, основываясь на уровне АД до беременности в отсутствие лечения, значений АД в первом триместре, наличия поражения органов-мишеней и значений АД после возможной краткосрочной

отмены антигипертензивного лечения в отдельных случаях. Необходимо в индивидуальном порядке решить превышает ли польза медикаментозного лечения во время органогенеза плода (до 16-й недели) риск воздействия лекарств на плод, поскольку любой препарат может быть потенциально опасным в первом триместре, включая альфа-метилдопу [32].

В течение первого триместра следует прекратить прием всех блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В крупнейшем метаанализе, включавшем 19 исследований и 4 163 753 беременных женщин, в 13 исследованиях сообщалось о повышенном риске, по крайней мере, одного неблагоприятного исхода беременности у женщин, которые подвергались воздействию блокаторов РААС [33].

В первом триместре у женщин с офисным уровнем АД $<130/80$ мм рт.ст. антигипертензивная терапия может быть прекращена или деэскалирована под тщательным контролем уровня АД до 16 недели. При повышении АД $>140/90$ мм рт.ст. антигипертензивную терапию следует возобновить на любом сроке беременности.

Необходимо помнить о возможности физиологического снижения АД в начале второго триместра, и что даже легкая антигипертензивная терапия в этом периоде потенциально может привести к чрезмерному снижению АД, что увеличивает риск развития выкидыша.

В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании CHIPS (The Control of Hypertension in Pregnancy Study) [34], включавшем 987 женщин с ГРБ, из которых 74,6% имели АГ в анамнезе, АД составило среди женщин в группе менее строгого контроля $138,8 \pm 0,5$ мм рт.ст. против $133,1 \pm 0,5$ мм рт.ст., в группе строгого контроля АД. Среди женщин, получавших антигипертензивную терапию, лабеталол был наиболее часто используемым препаратом (68,9% и 68,8% в двух группах соответственно), остальные получали терапию метилдопа или нифедипином. В другом крупном рандомизированном исследовании CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) [35], включавшем 2806 женщин с хронической АГ со сроком беременности менее 23 недель, было назначено принимать антигипертензивные препараты (лабеталол или нифедипин пролонгированного действия или другие препараты, такие как амлодипин или метилдопа (группа активного лечения), или не получать никакого лечения, если только не развивалась тяжелая АГ (контрольная группа).

Исследования показали, что по сравнению с плацебо, жесткий и менее жесткий контроль АД

на фоне антигипертензивной терапии были более полезными и не приносили вреда. В исследовании CHIPS [34] эффект снижения АД был благоприятным для первичного исхода, то есть тяжелых проявлений преэклампсии, преждевременных родов на сроке менее 35 недель беременности, отслойки плаценты или развития неонатальной смерти плода.

На фоне значений АД, наблюдавшихся в исследованиях CHIPS (133/85 мм рт.ст.) и SNAP (129/79 мм рт.ст.), сумма осложнений, связанных с беременностью, уменьшалась на 35% и 18% соответственно; в обоих исследованиях достигнуто снижение частоты случаев преэклампсии, включая преэклампсию с тяжелыми проявлениями.

Тем не менее, в исследовании CHIPS наблюдалось незначительное для гестационного возраста увеличение частоты неблагоприятных исходов у новорожденных, при этом в исследовании SNAP этого не было обнаружено, что сохраняет актуальность вопроса чрезмерно интенсивного снижения АД и связанного с этим риска гипоперфузии плода.

Современные эпидемиологические и демографические тенденции указывают на увеличение возраста при первой беременности. Кроме того, методы лечения бесплодия облегчают беременность у женщин, имеющих заболевания, связанные с повышенным сердечно-сосудистым риском (например, сахарным диабетом, ХБП, синдромом поликистозных яичников). В странах с высоким уровнем дохода хронические заболевания почек и сердца наблюдаются при 3% и 1–4% беременностей соответственно [36, 37], при этом рекомендуется более интенсивное лечение этих женщин.

Широко распространено мнение, что первоначальная антигипертензивная терапия представляет собой монотерапию признанным препаратом первой линии: метилдопа или лабеталол. Некоторые [38, 39], но не все научные общества поддерживают использование нифедипина в качестве начальной терапии. В странах, где лабеталол недоступен (например, в Германии), можно рассмотреть альтернативные бета-блокаторы, такие как метопролол или окспренолол. Эти терапевтические варианты основаны на небольших индивидуальных исследованиях и поддерживаются национальными и международными руководствами по клинической практике.

На основании систематического обзора рандомизированных исследований для всех типов АГ беременных, рассматриваемых вместе, для всех антигипертензивных препаратов, рассматриваемых вместе, или для бета-блокаторов (включая

лабеталол), рассматриваемых отдельно, нет четких доказательств того, что один препарат предпочтительнее другого [40].

Однако в отдельном сетевом метаанализе, специально посвященном лечению хронической АГ, атенолол был связан с задержкой роста плода [41], особенно при длительном применении.

Легкая гестационная артериальная гипертензия

Хотя исследование CHIPS [34] включало ограниченное число женщин с гестационной АГ (25,4%), вторичный анализ не выявил различий в исходах между женщинами с гестационной и ранее существовавшей АГ, как для первичных, так и для вторичных исходов. Начало лечения при значениях АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. представляется разумным, тогда как снижение ДАД до <80 мм рт.ст. не рекомендуется. Те же препараты, которые рекомендованы при уже существующей АГ, можно применять у женщин с гестационной АГ.

Преэклампсия

Антигипертензивная терапия при преэклампсии с легкой или тяжелой АГ не отличается от лечения АГ без преэклампсии, хотя доказательства ограничены. Контроль АГ может быть достигнут с помощью лабеталола (если нет противопоказаний) отдельно или с помощью комбинации лабеталола, нифедипина пролонгированного действия и/или альфа-метилдопы.

При первичной постановке диагноза преэклампсии все женщины должны быть госпитализированы. Клинически стабильные женщины с преэклампсией до 37 недель беременности могут лечиться амбулаторно. Если, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение, АГ остается тяжелой, роды показаны раньше 37 недель. Индукция родов до 37 недель также рекомендуется при возникающих у матери осложнениях (неврологических, гематологических или сердечно-сосудистых) или неутешительном статусе плода. Диагноз преэклампсии на сроке беременности 37 недель или после него подчеркивает необходимость тщательного контроля АД и скорейших родов [42].

При преэклампсии с тяжелыми проявлениями (АГ любой степени с сердечно-сосудистыми, неврологическими, гематологическими осложнениями, дисфункцией печени или почек, тяжелая АГ) для предотвращения эклампсии необходимо лечение с помощью инфузии сульфата магния, которая остается также методом выбора при экламптических судорогах. Рекомендуется инфузия сульфата магния в течение 24 часов после родов или в профилактических целях [43].

Тяжелая артериальная гипертензия

При тяжелой АГ госпитализация обязательна, чтобы обеспечить постепенное снижение АД до <160/105 мм рт.ст. и исключить преэклампсию. Обязателен также постоянный кардиотокографический мониторинг [42]. Выбор антигипертензивных препаратов и пути введения зависят от первоначального диагноза, ожидаемого времени родов и наличия или отсутствия преэклампсии, а также предпочтений и опыта лечащих врачей.

Недавний комплексный сетевой метаанализ, включивший 29 исследований и 2521 женщин, показал, что нифедипин можно рекомендовать в качестве стратегии контроля АД у беременных с тяжелой АГ, а лабеталол и гидралазин фактически продемонстрировали ограниченную эффективность [44]. Однако в случаях преэклампсии с тяжелыми проявлениями, стойкой тяжелой АГ или рецидивирующей тяжелой АГ, несмотря на прием пероральных препаратов, следует применять внутривенное введение лабеталола или урапидила до, во время и часто после родов. В случае преэклампсии без тяжелых проявлений или тяжелой АГ без преэклампсии следует использовать эффективный и постепенно нарастающий режим лечения несколькими препаратами для снижения АД до целевого уровня [34], при этом перед родами следует избегать приема гидралазина из-за его связи с более неблагоприятными перинатальными последствиями.

Гидралазин следует назначать в случаях недоступности лабеталола или урапидила, недостаточном снижении АД, наличии атриовентрикулярной блокады II или III степени, тяжелой сердечной недостаточности, астмы, брадикардии или тяжелой послеродовой АГ.

Если преэклампсия сопровождается отеком легких, препаратом выбора является нитроглицерин, вводимый внутривенно в дозе 5 мг/мин с постепенным увеличением каждые 3–5 минут до максимальной дозы 100 мг/мин при тщательном контроле АД.

Нитропруссид натрия рекомендуется в качестве препарата резерва при лечении тяжелой АГ из-за повышенного риска отравления плода цианидами при длительном применении [45].

Беременным женщинам с тяжелой АГ, проживающим вдали от родильного дома, можно назначить 10 мг нифедипина короткого действия перорально, а вторую дозу следует ввести через 1 час, если тяжелая АГ сохраняется. Нифедипин короткого действия сублингвально противопоказан. В странах с ограниченными ресурсами клинически подтвер-

ждено успешное лечение тяжелой АГ пероральными препаратами лабеталола, нифедипина пролежательного действия и метилдопы [46].

Дополнительным препаратом, который можно рассматривать при резистентной АГ, является фуросемид [47]. Примечательно, что диуретики, основной метод лечения АГ у небеременных, у беременных используются нечасто. На сегодняшний день признано, что у женщин с солечувствительной, гипорениновой формой хронической АГ или ХБП и сниженной СКФ диуретики можно безопасно использовать, хотя, возможно, и в более низких дозах [48]. Недавние исследования показывают, что они могут быть особенно эффективны при послеродовой АГ [49].

Ранее существовавшая вторичная артериальная гипертензия

Большинство (около 90%) женщин с хронической АГ имеют первичную АГ. Вторичная АГ может возникнуть у небольшой доли женщин и ассоциируется с ухудшением прогноза для матери и плода. Вторичную АГ необходимо исключать, если АГ тяжелая или устойчивая, нет семейного анамнеза АГ, при наличии гипокалиемии, снижения СКФ, или альбуминурии на ранних сроках беременности, возрасте матери <35 лет.

В таблице 2 приведены основные причины АГ при беременности, особенности диагностики, исходы и возможности управления.

Женщины с уже существующей АГ должны получить консультацию перед зачатием, включая исключение вторичных причин АГ. Ультразвуковая доплерография почек должна проводиться всем женщинам с АГ, планирующим беременность. У женщин с диагнозом фибромускулярной дисплазии до беременности необходимо провести дальнейшую оценку других сосудистых бассейнов, прежде всего церебрального, чтобы исключить любое дополнительное артериальное повреждение. До зачатия рекомендуется достижение оптимального контроля АД и, при наличии показаний, реваскуляризация почечных артерий [50].

У женщин с известным гиперальдостеронизмом до зачатия или с клиническим подозрением на это заболевание на ранних сроках беременности должно проводиться тщательное лабораторное обследование. После второго триместра беременности эплеренон в дополнение к обычному лечению, снижающему АД, может рассматриваться при неконтролируемой АГ с гипокалиемией или без нее. Падение уровня прогестерона после родов в связи с его конкурентным антагонизмом с альдостероном может повысить АД и усугубить гипокалиемию [51].

Вторичные причины артериальной гипертензии при беременности

Диагностика	Клинические особенности	Особенности лаборатории	Исходы беременности	Лечение/Управление
ХБП	Отеки Никтурия	Протеинурия Гематурия Снижение расчетной СКФ	Преэклампсия Преждевременные роды Задержка внутриутробного развития	Антигипертензивные средства Аспирин в низких дозах
Первичный гиперальдостеронизм	Обострение послеродовой АГ, мышечные судороги и слабость, частые мочеиспускания, жажда.	Подавление гипокалиемии антагонистами альдостерона Повышение альдостерон-ренинового отношения	Повышен риск преэклампсии	Блокаторы кальциевых каналов Лабеталол Тиазидные диуретики Добавки калия
Реноваскулярная гипертензия	Устойчивая АГ. Шум при аускультации почечных артерий.	Повышенный уровень активности ренина плазмы	Преэклампсия Преждевременные роды	Антигипертензивные средства. Ангиопластика во втором триместре
Феохромоцитома	Стойкое повышение АД, гипертонические кризы, нарушения ритма, повышенная нервозность	Повышенный уровень метанефринов или катехоламинов в плазме + моче.	Тяжелая АГ Фетальная + материнская смертность	МРТ без гадолиния Альфа-блокаторы Блокаторы кальциевых каналов Хирургическое вмешательство во втором триместре
Болезнь Иценко-Кушинга	Гестационный диабет, дистрии на животе.	Свободный кортизол в моче. Кортизол в слюне поздно ночью. Тест на подавление высокой дозой дексаметазона	Преэклампсия Преждевременные роды Задержка внутриутробного развития Фетальная смертность	Метипрононовая хирургия
Обструктивное апноэ сна	Апноэ Усталость Головные боли Депрессия	Нарушение полисомнографии. Десатурация. Повышенный уровень гликированного гемоглобина. Повышенный уровень эритропоэтина	Преэклампсия Преждевременные роды	Устройства для репозиционирования нижней челюсти (CPAP-терапия)

С целью ведения женщин с болезнями почек до беременности важно знать степень ХБП, уровень расчетной СКФ или степень протеинурии, а не первопричину. У женщин без значительной протеинурии, нормальным уровнем АД на ранних сроках беременности и легкой почечной недостаточностью беременность обычно протекает без осложнений. Женщины с умеренной или более выраженной ХБП подвергаются повышенному риску осложнений как у плода, так и у матери и ухудшения уже нарушенной функции почек. Женщин с СКФ менее 40 мл/мин на 1,73 м² и протеинурией более 1 г/сут следует рассматривать как группу очень высокого риска для беременности и исходов со стороны почек, включая необходимость заместительной почечной терапии [52, 53].

Феохромоцитома при беременности — заболевание, которое встречается очень редко с частотой 0,002% всех беременностей, при этом она является одним из наиболее опасных для жизни матери и плода состояний [54]. Доминирующим признаком является АГ, остальные признаки и симптомы

весьма разнообразны и малоспецифичны. Если феохромоцитома не выявлена, материнская и внутриутробная смертность составляет около 50%. Своевременное выявление и адекватная терапия во время беременности снижают материнскую и неонатальную смертность до <5% и <15% соответственно. Для биохимической диагностики тестами выбора является определение метанефринов в плазме или моче. Для достоверной диагностики локализации феохромоцитомы наиболее подходящим методом с чувствительностью более 90% является МРТ.

Если феохромоцитома диагностирована во время беременности, лапароскопическую адреналэктомию следует выполнить через 10–14 дней после предварительной медикаментозной подготовки (блокада альфа-адренорецепторов в сочетании с блокадой бета-адренорецепторов) [54]. При диагностировании феохромоцитомы в третьем триместре, используя ту же схему лечения, что и при хирургической подготовке, пациентку желательно вести до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным.

собным. Так как естественные роды ассоциируются с более высокой смертностью, предпочтительно кесарево сечение с удалением опухоли за один сеанс или на более позднем этапе [54].

Артериальное давление в послеродовом периоде

Распространенность послеродовой АГ может достигать 8% у женщин без предродовой АГ (через 48 часов после родов и до 6 недель после родов) и до 50% у женщин с преэклампсией в анамнезе через 6–12 недель после родов [55]. Около 80% материнской смертности приходится на первую неделю после родов, и ГРБ остаются одной из ведущих ее причин.

У женщин с нормотензивной беременностью возможно повышение АД в первые сутки после родов, что связывают с применением вазоактивных препаратов, способствующих сокращению матки, переливанием крови, внутривенным введением жидкости, использованием нестероидных противовоспалительных препаратов для послеродовой анальгезии, физиологическим «феноменом ауто-трансфузии» матки или чрезмерным потреблением жидкости, мобилизацией внесосудистой жидкости. У женщин с преэклампсией наблюдается снижение диуреза в течение 12–36 часов после родов из-за задержки перераспределения жидкости, связанной с большим падением коллоидно-осмотического давления по сравнению с нормальной беременностью [56].

Различие между послеродовым обострением дородовой АГ и послеродовой преэклампсией *de novo* неясно. Продолжительность АГ варьирует от нескольких дней до 3 месяцев, что может приводить к развитию у матери как метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и увеличение веса, так и серьезных осложнений, таких как инсульт, судороги и кардиомиопатия. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные основным механизмам развития такой патологии с целью улучшения исходов лечения [55].

Скорость повышения дородового соотношения sFlt1/PlGF является независимым предиктором АГ, сохраняющейся после родов [57]. Кроме того, было показано, что связанная с преэклампсией эндотелиальная дисфункция и измененная цереброваскулярная ауторегуляция сохраняются в послеродовом периоде и могут усиливать риск послеродовой АГ.

Недавнее рандомизированное контролируемое клиническое исследование показало, что послеродовое применение фуросемида у женщин с АГ

было связано с 60% снижением частоты стойкой АГ на 7-й день после родов [49].

Еще одним необычным фенотипом послеродовой АГ является так называемый фенотип «поздней послеродовой АГ», который появляется через 6 месяцев после родов и проходит через несколько месяцев. Патогенез этого состояния неизвестен, но одна из возможностей заключается в том, что возобновление послеродовых менструаций повышает АД за счет перераспределения избытка прогестерона и активации минералокортикоидных рецепторов [9].

Все антигипертензивные средства, применяемые во время беременности, можно применять в послеродовом периоде для достижения контроля АД. При этом, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в послеродовом периоде должно быть разрешено женщинам с сопутствующими кардиоренальными заболеваниями [4].

Послеродовая гипертензия и грудное вскармливание

Антигипертензивные препараты выделяются в грудное молоко преимущественно в очень низких концентрациях. Нифедипин и верапамил считаются совместимыми с грудным вскармливанием. Хотя диуретики не противопоказаны, они могут приводить к снижению выработки молока. Аналогичным образом, альфа-метилдопа совместима с грудным вскармливанием, хотя она не является препаратом первого выбора в послеродовом периоде, поскольку увеличивает риск послеродовой депрессии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента совместимы с грудным вскармливанием и могут использоваться у женщин с сопутствующими ССЗ или ХБП. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в настоящее время не рекомендуются при лактации из-за ограниченных доказательств безопасности [4].

Отдаленные сердечно-сосудистые последствия гипертензивных расстройств во время беременности

Несколько регистров продемонстрировали, что беременные женщины с ГРБ подвергаются повышенному сердечно-сосудистому риску, который также включает в себя риск развития устойчивой АГ в будущем. Метаанализ когортных исследований показал, что преэклампсия с более тяжелыми проявлениями была связана с большей распространенностью будущих заболеваний по сравнению с преэклампсией с менее тяжелыми проявлениями [58]. Полногеномное исследование генетических ассоциаций с использованием менделевской рандомизации предоставило гене-

тические доказательства, подтверждающие связь между ГРБ и более высоким риском ишемической болезни сердца и инсульта, который лишь частично опосредован кардиометаболическими факторами [59]. Женщинам, перенесшим ГРБ, показано изменение образа жизни для снижения риска осложнений при последующих беременностях, а также для снижения риска ССЗ в целом.

Заключение

К настоящему времени превосходства какого-либо из широко используемых антигипертензивных средств в лечении ГРБ не было продемонстрировано. Персонализированный подход, основанный на характере АГ, ее степени, результатах суточного и амбулаторного мониторинга АД, частоте сердечных сокращений, наличии и характере ассоции-

рованных состояний, возрасте, расе и предпочтениях пациента представляется более эффективным для лучшего контроля АД, защиты женщин от осложнений АГ и возможных ССЗ после беременности.

Необходим научно обоснованный консенсус в отношении порогов диагностики и лечения, целевых показателей АД, долгосрочной оценки риска ССЗ. Будущие рекомендации должны избегать интеграции исторических, необоснованных точек зрения, которые препятствуют улучшению здоровья женщин во время беременности и в послеродовом периоде.

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

Литература/References

- Thomopoulos C, Brguljan J, Cífková R, et al. Mild chronic hypertension in pregnancy: to treat or wait? *Blood Press.* 2022; 31:121–124. DOI: 10.1080/08037051.2022.2077698
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39:3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
- Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, et al. Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension.* 2019; 74:1089–1095. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968
- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension *Journal of Hypertension.* 2023. 41(12): 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115. DOI:10.1161/HYP.0000000000000065
- Teng H, Wang Y, Han B, et al. Gestational systolic blood pressure trajectories and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in Chinese women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:155. DOI:10.1186/s12884-021-03599-7
- Bello NA, Zhou H, Cheatham TC, et al. Prevalence of hypertension among pregnant women when using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines and association with maternal and fetal outcomes. *Journal of the American Medical Association Network Open.* 2021;4:e213808. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3808
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13:291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
- Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2021; 79(2). DOI: 10.1161/HYP.0000000000000208
- Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, et al. STRIDE BP: an international initiative for accurate blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2020; 38:395–399. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002289
- ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2019;133:e26–e50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020
- Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J. et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy? *Hypertension.* 2018;72:686–694. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10917
- Johnson S, Liu B, Kalafat E, et al. Maternal and perinatal outcomes of white coat hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2020;76:157–166. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14627
- Shen M, Tan H, Zhou S, et al. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. *Sci.* 2017;7:622 7. DOI: 10.1038/s41598-017-06606-0
- Sixtus Aguree and Alison D. Gernand Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* [2019] 19:508. DOI: 10.1186/s12884-019-2619-6
- de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a

- systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49:177–187. DOI: 10.1002/uog.17360
17. Thushari I., Heather J., Vincent W. Lee et al. Lipid profiling in maternal and fetal circulations in preeclampsia and fetal growth restriction—a prospective case control observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2020) 20:61 DOI: 10.1186/s12884-020-2753-1
18. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003;29:125–130. DOI: 10.1055/s-2003-38897
19. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*. 2019;124:1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
20. Veronique Schiffer, Laura Evers, Sander de Haas, et al. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2020) 20:680. DOI: 10.1186/s12884-020-03150-0
21. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013;61:932–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250
22. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, et al. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? *Reprod Sci*. 2015; 22:1212–1219. DOI: 10.1177/1933719115572477
23. Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess*. 2017; 21:1–90. DOI: 10.3310/hta21610
24. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49:756–760. DOI: 10.1002/uog.17455
25. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PLGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374:13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
26. Thangaratinam S, Rogozińska E, Jolly K, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *British Medical Journal*. 2012;344:e2088. DOI: 10.1136/bmj.e2088
27. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10:CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
28. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, et al. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96:921–931. DOI: 10.1111/aogs.13151
29. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, et al. No. 367–2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018;40:1528–1537. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.07.001
30. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132:e44–e52. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002708
31. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979). 2022; 79:e21–e41. DOI: 10.1161/HYP.000000000000208
32. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of methyl dopa: a prospective cohort study. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979). 2017; 70:201–208. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110
33. Buawangpong N, Teekachunhatean S and Koonrunsesomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8:e00644. DOI: 10.1002/prp2.644
34. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, Group CS. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372:2367–2368. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
35. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022; 386:1781–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.
36. Elkayam U, Goland S, Pieper PG et al. High-risk cardiac disease in pregnancy: part I. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:396–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.048
37. Ramlakhan, K.P., Johnson, M.R. & Roos-Hesselink, J.W. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 17, 718–731 (2020). DOI: 10.1038/s41569-020-0390-z
38. WHO Guidelines approved by the Guidelines Review Committee WHO recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy Geneva: World Health Organization; © World Health Organization 2020.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [NG133] 2019; 2019. Accessed, July 29, 2019.
40. Abalos E, Duley L, Steyn DW et al. C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;10:CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
41. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, et al. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020;223:525–537. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.016

Обзорные статьи

46. Богатырева М. М.-Б. Гипертензивные расстройства при беременности: диагностика, целевой уровень артериального давления... DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-34-46
-
42. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13:291–310. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
43. Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, et al. Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study. *Bjog.* 2018; 125:1304–1311. DOI: 10.1111/1471-0528.15320
44. Deng NJ, Xian-Yu CY, Han RZ, et al. Pharmaceutical administration for severe hypertension during pregnancy: Network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1092501. DOI: 10.3389/fphar.2022.1092501
45. Cifkova R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6:384–393. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz082 DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz082
46. Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyl dopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2019;394:1011–1021. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6
47. Veena P, Perivela L, Raghavan SS. Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia: A randomized controlled trial. *Hypertension in Pregnancy.* 2017;36:84–89. DOI: 10.1080/10641955.2016.1239735
48. ACOG Practice Bulletin No.203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2019;133:e26–e50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020
49. Lopes PJ, Lewey J, Hirshberg A, et al. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2021:Hypertensionaha12016133. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16133
50. Pappacogli M, Prejbisz A, Ciurică S, et al. Pregnancy-Related Complications in Patients With Fibromuscular Dysplasia: A Report From the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry. *Hypertension [Dallas, Tex: 1979]* 2020; 76:545–553. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15349
51. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:148–160. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.009
52. Wiles K, Chappell L, Clark K. et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology* (2019) 20:401. DOI: 10.1186/s12882-019-1560-2
53. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period [NG3]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
54. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166:143–150. DOI: 10.1530/EJE-11-0528
55. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, et al. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia: a prospective cohort study. *Hypertension.* 2018;71:103–109. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09799
56. Rutgers University Press, Thomopoulos C, Makris T. Iatrogenic Aspects of Hypertension in Pregnancy. 2018. DOI: 10.1007/5584_2016_150
57. Lopes Perdigao J, Chinthala S, Mueller A, et al. Angiogenic Factor Estimation as a Warning Sign of Preeclampsia-Related Peripartum Morbidity Among Hospitalized Patients. *Hypertension.* 2019;73:868–877. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205
58. Honigberg MC, Natarajan P. Women’s cardiovascular health after hypertensive pregnancy: The long view from labor and delivery becomes clearer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75:2335–2337. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.064
59. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Future Cardiovascular Disease. *JAMA Network Open.* 2023; 6:e230034–e1230034. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.003

Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа: фокус на дислипидемию и гипергликемию

Арабидзе Г.Г.¹, Мамедов М.Н.^{1,2}, Ахундова Х.Р.^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арабидзе Григорий Гурамович*, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

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

Ахундова Хумра Рамизовна, младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения «ФГБУ НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6707-5128

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция В-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. В 2021 году в мире насчитывалось около 8,4 млн человек с СД 1 типа. К 2040 году прогнозируется увеличение общего числа случаев до 13,5–17,4 млн. В России по данным исследования на 2021 год проживает около 336 тыс. больных СД 1 типа, к 2040 году ожидается рост числа заболевших в 2,5 раза. У лиц с СД 1 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 4–8 раз выше, чем у остального населения. Основные механизмы развития ССЗ при диабете 1 типа мало изучены. Оптимальный гликемический контроль без значительной гипогликемии является обязательным для снижения ССЗ у пациентов с СД 1 типа. Хотя гипергликемия

играет важную роль, риск ССЗ остается высоким даже у хорошо контролируемых пациентов с СД 1 типа, что указывает на то, что могут быть задействованы и другие факторы сердечно-сосудистого риска. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения факторов, участвующих в преждевременном развитии ССЗ у пациентов с СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, риск, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, осложнения.

Конфликт интересов: отсутствует.

Поступила: 27.07.2024

Принята: 03.09.2024



Обзорные статьи

- 48 Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р.
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

Для цитирования: Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа: фокус на дис-

липидемию и гипергликемию. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(44): 47-53. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

Risk of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus: focus on dyslipidemia and hyperglycemia

Arabidze G.G.¹, Mamedov M.N.^{1,2}, Akhundova Kh.R.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

AUTHORS

Grigory G. Arabidze, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-3370-3506

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

Khumra R. Akhundova, Junior researcher, Laboratory of Study and Correction of Eating Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Assistant of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID: 0000-0001-6707-5128

Type 1 diabetes mellitus (type 1 DM) is a polygenic multifactorial disease based on immune-mediated or idiopathic destruction of pancreatic β -cells leading to absolute insulin deficiency. In 2021, there were approximately 8.4 million people with type 1 DM worldwide. By 2040, the total number of cases is estimated to increase to 13.5-17.4 million. In Russia, according to the study in 2021, there are about 336 thousand patients with type 1 DM, by 2040 the number of patients is expected to increase 2.5-fold. People with type 1 DM have a 4-8 times higher risk of cardiovascular diseases (CVD) than the rest of the population. The underlying mechanisms of CVD development in type 1 DM are poorly understood. Optimal glycemic control without significant hypoglycemia is mandatory to reduce CVD in patients with type 1 DM. Although hyperglycemia plays an important role, CVD risk remains high even in well-compensated patients with type 1 DM, suggesting that other cardiovascular risk factors may

be involved. Further studies are needed to research the factors involved in the premature development of CVD in patients with type 1 DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, risk, cardiovascular diseases, atherosclerosis, complications.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.07.2024

Accepted: 03.09.2024

For citation: Arabidze G.G., Mamedov M.N., Akhundova Kh.R. Risk of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus: focus on dyslipidemia and hyperglycemia. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(44): 47-53. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-47-53

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал
ЗПА — заболевания периферических артерий
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
САД — систолическое артериальное давление
СД 1 — сахарный диабет 1 типа
СД 2 — сахарный диабет 2 типа
ССС — сердечно-сосудистые события
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССР — сердечно-сосудистый риск

СТСР — стандартные средние различия
УР — уровень риска
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
HbA1c — гликированный гемоглобин
DCCT — Diabetes Control and Complications Trial
EDIC — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

Сахарный диабет 1 типа: определение и эпидемиология

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 1 типа развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. Триггерами могут выступать как инфекционные, так и неинфекционные факторы [1].

У большинства лиц изменение в секреции инсулина и толерантности к глюкозе происходит в течение от 1 до 3-х месяцев после обнаружения островковых антител. После того как критическая масса (точно неизвестно, какая именно) β -клеток разрушена, происходит манифестация заболевания с необходимостью в введении экзогенного инсулина. Манифестация происходит после «скрытой фазы», которая длится от нескольких месяцев до нескольких лет, которую у лиц с генетической предрасположенностью и несколькими видами антител можно рассматривать как бессимптомный СД 1 типа.

Основными механизмами действия триггерных факторов являются: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия — идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ. Эти механизмы в конечном счете запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам (ICA), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), транспортеру цинка (Zn-T8A) [1].

В 2021 году в мире насчитывалось около 8,4 млн человек с СД 1 типа: из них 18 % были моложе 20-ти лет, 64 % — в возрасте 20–59 лет и 19 % — в возрасте 60 лет и старше. По оценкам, каждая пятая смерть от СД 1 типа произошла у людей моложе 25 лет из-за гиподиагностики. Традиционно СД 1 типа считался заболеванием, которое начинается в раннем возрасте. Однако полученные результаты продемонстрируют, что каждый год диагностируется численно больше взрослых, чем детей (316 тыс. против 194 тыс. новых случаев во всем мире в 2021

году), при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 32 года. Около 35 тыс. пациентов с своевременно недиагностированным СД 1 типа умерли в течение 12 месяцев после появления симптомов. Пятая часть (1,8 млн) людей с СД 1 типа проживала в странах с низким уровнем дохода и уровнем дохода ниже среднего. В России по данным исследования на 2021 год проживает около 336 тыс. больных СД 1 типа. К 2040 году авторы прогнозируют увеличение общего числа случаев до 13,5–17,4 млн (на 60–107 % больше, чем в 2021 году) с наибольшим относительным увеличением числа больных в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода. Предполагается, что к 2040 году ожидается рост числа заболевших СД 1 типа в 2,5 раза [2].

Сахарный диабет 1 типа и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

У лиц с СД 1 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 4–8 раз выше, чем у населения в целом [3, 4]. Патфизиология СД 1 типа характеризуется быстрым и ранним аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к гипергликемии и необходимости пожизненной заместительной инсулинотерапии. Гипергликемия является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистой системы. Самая высокая смертность от всех причин у людей с диабетом была при уровне HbA1c выше 9,0 % (HR=1,69; 95 % ДИ от 1,09 до 2,66), а у людей без диабета — при уровне HbA1c выше 6,0 % (HR=1,74; 95 % ДИ от 1,38 до 2,20). Однако, как диабетические, так и недиабетические популяции с более низким уровнем HbA1c (ниже 6,0% HR=1,57; 95% CI 1,14–2,17 и ниже 5,0% HR=1,19; 95% CI 1,04–1,36 соответственно) имели более высокую смертность от всех причин [5]. Следовательно, можно утверждать, что лица с СД 1 типа имеют высокий риск ССЗ, который остается основной причиной смерти для данной группы пациентов. Несмотря на улучшение контроля над некоторыми классическими ФР, включая эффективный контроль гликемии, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность по-прежнему значительно выше, чем в общей популяции. В повседневной клинической практике оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с СД 1 типа с использованием шкал или уравнений часто бывает неточной, поскольку большая часть доказательств поступает из объединенных выборок людей с СД 2 и 1 типа или из экстраполяции исследований, проведенных на пациентах с СД 2 типа. Учитывая, что СД 1 типа возникает в молодом возрасте, длительное воздействие заболевания и его последствия (напри-

мер, гипергликемия, изменения липидного обмена или воспаление) оказывают пагубное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы. Поэтому крайне важно иметь инструменты, которые позволяют на ранней стадии выявлять лиц с более высоким риском ССЗ и, таким образом, иметь возможность принимать наиболее подходящие управленческие решения в каждом конкретном случае.

Как известно, атеросклероз является причиной большинства сердечно-сосудистых событий (ССС). У лиц с диабетом наблюдаются патофизиологические изменения, которые способствуют развитию атеросклероза и могут означать большую уязвимость атероматозных бляшек. Атеросклероз сонных артерий при СД 1 типа связан со многими патологиями и изменениями, связанными с более высоким риском развития ССЗ. К ним относятся: высокое систолическое артериальное давление (САД) [6], преэклампсия [7, 8], ретинопатия [9, 10], инсулинорезистентность [11, 12], избыточная масса тела [13], увеличение массы левого желудочка [14], церебральные микрокровоизлияния [15], когнитивные нарушения [16], воспаление и эндотелиальная дисфункция [17, 18].

Скрининг субклинического атеросклероза с использованием различных методов, в основном визуализации, оказался ценным для прогнозирования ССС. Его использование позволяет определить категорию риска ССЗ и, следовательно, индивидуализировать терапевтическое лечение. Однако имеющихся данных о лицах с СД 1 типа недостаточно для переоценки ССР. В перекрестном исследовании с участием 289 взрослых с СД 1 типа без симптомов заболевания периферических артерий (ЗПА) уровень лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9 определялся у 6 % и ЛПИ > 1,2 у 26 %. У пациентов с аномальным ЛПИ в 15 % был выявлен атеросклероз сонной артерии по данным ультразвукового исследования, а у 40% — бессимптомная ЗПА, подтвержденная с помощью ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей и/или пальцево-плечевого индекса [19]. В одном из проведенных метаанализов было показано, что у пациентов с СД 1 типа наблюдалась значительно большая толщина интим-медиа сонной артерии (стандартные средние различия (СТСР): 0,89; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,09; $P < 0,001$), более низкое значение эндотелий-зависимой вазодилатации (СТСР: $-1,45$ %; 95 % ДИ от $-1,74$ до $-1,17$; $P < 0,001$), увеличение скорости пульсовой волны в сонной артерии (СТСР: 0,57; 95% ДИ 0,03–1,11; $P < 0,001$) и снижение глицирилнитрат-опосредованной дилата-

ции сонной артерии (СТСР: $-1,11$; 95 % ДИ от $-1,55$ до $-0,66$; $P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой пациентов без СД [20].

Международные исследования по изучению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 1 типа

Анализ данных клинических исследований по изучению связи СД 1 типа и ССЗ позволяет обнаружить некоторые закономерности. В исследовании по данным Шведского и Шотландского регистров у 4070 и 3429 (мужчин и женщин) с диабетом 1 типа в Шотландии и у 4014 и 3956 (мужчин и женщин) в Швеции в возрасте 65 лет и старше в 100% случаев имелся риск развития ССЗ ≥ 10 % в последующие 10 лет [21]. Также, при определении 5-летней модели ССР по данным Шведского национального регистра у пациентов с СД 1 типа, скорректированные коэффициенты риска фатальных/нефатальных ССЗ составили для продолжительности диабета 2,76 (2,21–3,44); для возраста пациента по началу развития ССЗ 1,47 (1,21–1,78); для логарифма отношения общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности 1,26 (1,09–1,45); для логарифма HbA 1c 1,19 (1,03–1,38); для курения табака 1,76 (1,27–2,46); для макроальбуминурии (> 200 мкг/мин) 1,52 (1,10–2,10); для предшествующего ССЗ 3,51 (2,54–4,84), с коэффициентом С-статистики 0,83, с чувствительностью и специфичностью 72 и 77 %, соответственно для верхнего квартиля прогнозируемого риска [22]. В другом исследовании по данным Шведского национального регистра участвовали 27 195 человек с СД 1 типа и 135 178 человек из контрольной группы без диабета. За время наблюдения умерли 959 человек с диабетом 1 типа и 1501 человек из контрольной группы (медиана наблюдения составила 10 лет). Соответствующие коэффициенты риска для лиц, у которых развился СД 1 типа в возрасте 26–30 лет, составили 2,83 — из них для смертности от всех причин 3,64: сердечно-сосудистой смертности 2,78 (2,29–3,38); для несердечно-сосудистой смертности 3,85 (3,05–4,87). Для ССЗ: 6,08 — для ишемической болезни сердца, 5,77 — для острого инфаркта миокарда (ИМ), 3,22 — для инсульта, 5,07 — для сердечной недостаточности и 1,18 (0,79–1,77) — для фибрилляции предсердий. При этом избыточный риск различался до пяти раз в разных возрастных группах. Самый высокий общий показатель заболеваемости, отмеченный для смертности от всех причин, составил 1,9 (95 % ДИ 1,71–2,11) на 100 тыс. человеко-лет для людей с СД 1 типа [23].

Специалистами из диабетического центра Стено в Гентофте (Дания) была также предложена модель ССР на основе данных от 4996 взрослых пациентов с СД 1 типа за период с 2001 по 2013 годы. Окончательная модель прогнозирования ССЗ была проверена на другой популяции из 2119 пациентов с СД 1 типа. За время наблюдения по медиане в 6,8 лет (интерквартильный размах 2,9–10,9) у 793 (18,4%) пациентов развились ССЗ. Для 5-летнего риска развития ССЗ по дискриминационному показателю С статистики показатель был 0,826 (95% ДИ 0,807–0,845) для первичного исследования и показатель С статистики 0,803 (95% ДИ 0,767–0,839) по данным проверки. Тест Хосмера-Лемешоу показал хорошую калибровку ($P > 0,05$) в обеих когортах [24]. В проспективном когортном исследовании «Эпидемиология диабетических осложнений (EDC)», проведенном в Питтсбурге, США у пациентов с СД 1 типа в возрасте 27 лет, начавшегося в детстве (в возрасте < 17 лет), и с продолжительностью диабета в среднем 19 лет и медианой 18 лет, основные атеросклеротические ССС (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт) были связаны с продолжительностью диабета, скоростью экскреции альбумина, исходным САД, курением и средним значением HbA1c [25].

Контроль гликемии и сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете 1 типа

Данные исследования Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) предоставили доказательные выводы о положительном влиянии лучшего гликемического контроля на ССС у пациентов с СД 1 типа. В исследовании DCCT частота ССС была очень низкой у пациентов, получавших интенсивную терапию, и наблюдалось меньше ССС, чем в группе с традиционным лечением, хотя и без статистически значимых различий. После завершения DCCT 93% пациента согласились принять участие в последующем исследовании EDIC. С поправкой на возраст более высокие уровни среднего уровня HbA1c оцениваемых с помощью модели пропорциональных рисков Кокса были связаны с повышенным риском смерти от ССЗ (уровень риска (УР) = 5,19), острого ИМ (УР = 4,98), инсульта (УР = 3,07), застойной сердечной недостаточности (УР = 4,82), транскатетерной коронарной ангиопластики/аортокоронарного шунтирования (УР = 5,40) и стенокардии (УР = 4,75), но не с бессимптомным инфарктом миокарда (УР = 1,12) в течение 29 лет наблюдений. По сравнению с обычной терапией, интенсивное лечение снизило риск

любого ССС на 51%; риск нефатального ИМ, инсульта или смерти от ССЗ на 34% [26]. В исследовании DCCT/EDIC более высокий уровень HbA1c был тесно связан с возрастом и артериальной гипертензией в отношении риска развития ССЗ (УР = 3,94), [27]. Согласно результатам метаанализа, интенсивный гликемический контроль поддерживает долгосрочную частоту серьезных ССЗ, особенно у пациентов с длительностью диабета < 10 лет на исходном уровне, без увеличения их распространенности ССЗ за время наблюдения > 10 лет [28].

Коррекция нарушений липидного обмена при сахарном диабете 1 типа

Хотя уровни липидов и липопротеинов часто находятся в пределах нормы у пациентов с СД 1 типа, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является значимым предиктором ССС и смертности у пациентов с СД 1 типа, особенно с ранним началом СД 1 типа (в возрасте ≤ 10 лет) с длительностью СД > 20 лет [29–31]. Известно, что даже у пациентов с СД 1 типа с хорошим гликемическим контролем наблюдаются некоторые изменения в составе и функциональности липопротеинов, которые могут быть важны для риска ССЗ у пациентов с СД 1 типа. По данным корейского исследования, было показано, что терапия статинами, в течение среднего периода наблюдения $9,9 \pm 3,7$ лет у 931 пациента с СД 1 типа (8,5%) была связана со снижением риска ишемического инсульта и ИМ (скорректированное ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,88; $p < 0,001$) [32], в тоже время, эзетимиб был более эффективен в снижении ХС ЛПНП у пациентов с СД 1 типа по сравнению с пациентами с СД 2 типа, а в группе с СД 1 типа эзетимиб снизил ХС ЛПНП больше, чем статины [33]. Известно, что, у молодых людей с СД 1 типа повышается концентрация PCSK9 [34], а ингибиторы PCSK9 снижают уровень ХС ЛПНП на 47,8% по сравнению с плацебо у пациентов с СД 1 типа [35].

Заключение

СД 1 типа связан с более высоким уровнем смертности, чем в популяции в целом от ССЗ. ССЗ являются основной причиной данной смертности, но основные механизмы мало изучены. Вмешательство в образ жизни и оптимальный гликемический контроль без значительной гипогликемии являются обязательными для снижения ССЗ у пациентов с СД 1 типа. Хотя гипергликемия играет важную роль, риск ССЗ остается высоким даже у хорошо контролируемых пациентов с СД 1 типа, что указывает на то, что могут быть задействованы и другие факторы ССР. Необходимы дальнейшие исследования для выяс-

- 52 Арабидзе Г.Г., Мамедов М.Н., Ахундова Х.Р.
Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-47-53

нения факторов, участвующих в преждевременном развитии ССЗ у пациентов с СД 1 типа для лучшего прогнозирования и стратификации риска ССЗ, а также для выяснения возраста, в котором следует начинать лечение современными сердечно-сосудистыми препаратами у молодых пациентов с СД 1 типа. Необходимо определить потенциальные мишени

для новых терапевтических подходов с целью предотвращения развития и прогрессирования субклинического атеросклероза у пациентов с СД 1 типа.

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

Литература/References

- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):42-114). DOI: 10.14341/DM12505
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct;10(10):741-760. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2
- Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376: 1407–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
- Harjutsalo V., Pongrac Barlovic D., Groop P.H. Long-Term Population-Based Trends in the Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Type 1 Diabetes from Finland: A Retrospective, Nationwide, Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 575–585. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00172-8
- Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, et al. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015949. DOI:10.1136/bmjopen-2017-015949
- Wang Y, Wan EYF, Mak IL, Ho MK, Chin WY, Yu EYT, et al. The association between trajectories of risk factors and risk of cardiovascular disease or mortality among patients with diabetes or hypertension: A systematic review. *PLoS ONE* 2022; 17(1): e0262885. DOI: 10.1371/journal.pone.0262885
- Amor A.J., Vinagre I., Valverde M. et al. Preeclampsia Is Associated with Increased Preclinical Carotid Atherosclerosis in Women with Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020; 105: 85–95. DOI: 10.1210/clinem/dgz031
- Perea V., Vinagre I., Serés-Noriega T. et al. Impact of Preeclampsia and Parity on Sex-Based Discrepancies in Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *J. of Clin. Endocrinol. Metab*. 2023; 109(9): e1759–e1767. DOI: 10.1210/clinem/dgad755
- Carbonell M., Castelblanco E., Valldeperas X. et al. Diabetic Retinopathy Is Associated with the Presence and Burden of Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17: 66. DOI: 10.1186/s12933-018-0706-z
- Peña A.S., Liew G., Anderson J. et al. Early Atherosclerosis Is Associated with Retinal Microvascular Changes in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19: 1467–1470. DOI: 10.1111/pedi.12764
- Pané A., Conget I., Boswell L. et al. Insulin Resistance Is Associated with Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020; 36: e3323. DOI: 10.1002/dmrr.3323
- Yajie Fan1, Zorcid, Zhipeng Yan1, Tingting Li1, Aolin Li1, Xinbiao Fan1, Zhongwen Qi, Junping Zhang. Primordial Drivers of Diabetes Heart Disease: Comprehensive Insights into Insulin Resistance. *Diabetes & Metabolism Journal* 2024;48(1):19-36. DOI: 10.4093/dmj.2023.0110
- Ciężki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children — From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:890833. DOI: 10.3389/fendo.2022.890833.
- Šuran D, Kanič V, Naji F, Krajnc I, Čokolič M, Zemljič E, Sinkovič A. Predictors of early cardiac changes in patients with type 1 diabetes mellitus: An echocardiography-based study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4):384-391. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4250
- Inkeri J., Tynjälä A., Forsblom C. et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Relation to Cerebral Small Vessel Disease in Neurologically Asymptomatic Individuals with Type 1 Diabetes. *Acta Diabetol*. 2021; 58: 929–937. DOI: 10.1007/s00592-021-01678-x
- Nagasawa K, Matsumura K, Uchida T, et al. Global cognition and executive functions of older adults with type 1 diabetes mellitus without dementia. *J Diabetes Investig*. 2024 Jul;15(7):922-930. DOI: 10.1111/jdi.14191
- Serés-Noriega T., Giménez M., Perea V. et al. Quantification of Glycoproteins by Nuclear Magnetic Resonance Associated with Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2021; 31: 2099–2108. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.03.021
- Zorena K, Michalska M, Kurpas M, et al. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. *Biology (Basel)* 2022; 11(4): 608. DOI: 10.3390/biology11040608
- Nattero-Chávez L., Redondo López S., Alonso D. et al. The Peripheral Atherosclerotic Profile in Patients with Type 1 Diabetes Warrants a Thorough Vascular Assessment of

- Asymptomatic Patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35: e3088. DOI: 10.1002/dmrr.3088
20. Peng W., Yuan-Yuan X., Tian-Tian L. et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2018; 70 (2): 141-159. DOI: 10.1177/000331971878736
21. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetology.* 2021;64:2001-2011. DOI: 10.1007/s00125-021-05478-4
22. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. *Atherosclerosis.* 2024; 394, 117158. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.005
23. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392: 477-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
24. Colom C., Rull A., Sanchez-Quesada J.L., Pérez J.A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *Clin Med.* 2021; 10(8): 1798. DOI: 10.3390/jcm10081798
25. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes.* 2019;68: 409-419. DOI: 10.2337/db18-0515
26. Bebu I, Braffett B. H, Orchard T. J, Lorenzi G. M, Lachin J. M.; the DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1284-1289. DOI: 10.2337/dc18-1613
27. Bebu I., Schade D., Braffett B., Kosiborod M., et al., on behalf of the DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2020;43(4):867-874. DOI: 10.2337/dc19-2292
28. Prattichizzo F., de Candia P., De Nigris V., Nicolucci A., Ceriello A. Legacy Effect of Intensive Glucose Control on Major Adverse Cardiovascular Outcome: Systematic Review and Meta-Analyses of Trials According to Different Scenarios. *Metabolism.* 2020;110:154308. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154308
29. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2S):1-231 Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет.2023;26(2S):1-231.) DOI: 10.14341/DM13042
30. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:1900-1912. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454
31. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison with the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes.* 2019;68:409-419. DOI: 10.2337/db18-0515
32. Yoo J., Jeon J., Baek M. et al. Impact of statin treatment on cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *J Transl Med.* 2023; 21, 806. DOI: 10.1186/s12967-023-04691-6
33. Shoshanaa T., Kristen N. J, Robert E. H.. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 2020; 27(4): 207-214. DOI: 10.1097/MED.0000000000000551
34. Levenson AE, Wadwa RP, Shah AS et al. PCSK9 Is Increased in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:e85-e87. DOI: 10.2337/dc16-2563
35. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-Treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: The ODYSSEY DM-INSULIN Randomized Trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19:1781-1792. DOI: 10.1111/dom.13114

Причины формирования и сложности диагностики сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Друк И.В., Сафронова С.С., Канунникова О.И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Друк Инна Викторовна*, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Сафронова Светлана Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-5852-2782

Канунникова Олеся Игоревна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0009-0003-3721-4379

Сахарный диабет (СД) является одним из самых быстрорастущих заболеваний во всем мире, распространенность которого за последние десятилетия достигла масштаба глобальной пандемии. Значительный рост СД увеличивает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений, лидирующие позиции в которых занимает сердечная недостаточность (СН). У больных СД наличие СН приводит к большей выраженности клинической симптоматики, увеличению числа госпитализаций, ухудшению качества жизни и прогноза. При СД 2 типа чаще встречается СН с сохраненной фракцией выброса, диагностика которой является непростой задачей. Особое внимание уделяется диастолической дисфункции левого желудочка, которая является важным прогностическим фактором СН в группе пациентов с СД 2 типа. Обзорная статья посвящена проблеме взаимосвязи и диагностики СН у пациентов с СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, диабетическая кардиомиопатия, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 15.09.2024

Принята: 12.11.2024



Для цитирования: Друк И.В., Сафронова С.С., Канунникова О.И. Причины формирования и сложности диагностики сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 2024. 12(44):54-63. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-54-63

Causes of formation of heart failure and difficulties in its diagnosing in patients with type 2 diabetes mellitus

Druk I.V., Safronova S.S., Kanunnikova O.I.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (913) 964-15-55. E-mail: drukinna@yandex.ru

AUTHORS

Inna V. Druk, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Svetlana S. Safronova, Assistant of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID 0000-0001-5852-2782

Olesya I. Kanunnikova, MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID 0009-0003-3721-4379

Diabetes mellitus (DM) is one of the fastest growing diseases worldwide, with prevalence reaching global pandemic proportions in recent decades. The significant increase in diabetes increases morbidity and mortality from cardiovascular complications, with heart failure (HF) being the most prominent one. In patients with DM, the presence of HF leads to a greater severity of clinical symptoms, increased hospitalization rates, poorer quality of life and poorer prognosis. HF with preserved ejection fraction is more common in type 2 DM, and its diagnosis is not an easy task. Special attention is paid to left ventricular diastolic dysfunction, which is an important prognostic factor of HF in the group of type 2 DM patients. This review article is devoted to the problem of interrelation and diagnosis of HF in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, heart failure, diastolic left ventricular dysfunction, diabetic cardiomyopathy, cardiovascular diseases.

Conflict of interests: none declared.

Received: 15.09.2024

Accepted: 12.11.2024

For citation: Druk I.V., Safronova S.S., Kanunnikova O.I. Causes of formation of heart failure and difficulties in its diagnosing in patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(44):54-63. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-54-63

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	СНнФВ	— сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
АССЗ	— атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	СНсФВ	— сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ДД	— диастолическая дисфункция	СНусФВ	— сердечная недостаточность с умеренной фракцией выброса
ДДЛЖ	— диастолическая дисфункция левого желудочка	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ДКМП	— диабетическая кардиомиопатия	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ДФЛЖ	— диастолическая функция левого желудочка	ФР	— факторы риска
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФП	— фибрилляция предсердий
ИМ	— инфаркт миокарда	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	ЭхоКГ	— эхокардиография
ИОЛП	— индексированный объем левого предсердия	BNP	— мозговой натрийуретический пептид
ИОТ	— индекс относительной толщины стенок левого желудочка	ESC	— Европейское общество кардиологов
ЛЖ	— левый желудочек	GLS	— глобальная продольная деформация левого желудочка
НУП	— натрийуретический пептид	NT-proBNP	— N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида
СД	— сахарный диабет		
СДЛА	— среднее давление легочной артерии		
СН	— сердечная недостаточность		

Введение

Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 году от сахарного диабета (СД) будет страдать 643 млн человек, а к 2045 году — 783 млн человек, из которых на СД 2 типа будет приходиться 90 % случаев, в то время как ситуация в развивающихся странах прогнозируется еще более тяжелой [1–3]. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, отмечается тенденция не только непрерывного роста распространенности СД, но и значительное расширение заболеваемости — смещение дебюта СД 2 типа в молодую возрастную группу при устойчивом увеличении продолжительности жизни с диабетом [4].

Общность факторов риска (ФР) развития СД и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), подтверждается исследованиями на основе Менделеевской рандомизации [5], определяет наблюдающееся увеличение заболеваемости АССЗ, сопровождающее рост заболеваемости СД. При этом повышенный риск АССЗ начинает формироваться уже на стадии преддиабетической гипергликемии [6].

За последние десятилетия в целом ряде популяционных исследований (Швеция, Корея, США, Канада, Великобритания) отмечена динамика снижения заболеваемости АССЗ, сердечно-сосудистой и общей смертности при СД, что демонстрирует принципиальную возможность влияния на прогноз пациентов [7–9]. Безусловно, указанная положительная тенденция является следствием множества факторов: улучшенный контроль ФР ССЗ вследствие активного изменения образа жизни или целенаправленной медикаментозной терапией, в том числе с применением препаратов, имеющих кардиопротективные эффекты, индивидуализация гликемических целей и более широкое назначение сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии, междисциплинарный подход к пациентам с СД [10]. Недавний систематический обзор 57 статей с общим числом участников около 4 млн пациентов с СД продемонстрировал, что общая распространенность АССЗ составляет 32,2 % [6, 11].

Таким образом, АССЗ были, есть и будут основной патологией, определяющей прогноз жизни пациентов с диабетом. Снижение смертности вследствие острых сердечно-сосудистых событий, увеличение лет жизни с диабетом, устойчивый тренд постарения населения, меняющий спектр коморбидной патологии при диабете, вносят вклад в поддержании значительной распространенности конечной стадии сердечно-сосудистого континуума — сердечной недостаточности (СН).

Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: эпидемиология и причины формирования

СН, как неминуемый финал практически всех ССЗ, представляет собой нарастающую эпидемию, занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации пациентов, в том числе трудоспособного возраста. Независимо от фенотипа СН среди пациентов распространенность СД 2 типа значительно превышает среднепопуляционный уровень [табл. 1] [12]. По данным Российского исследования ЭПОХА-ХСН (репрезентативная выборка Европейской части РФ) частота СД в группе пациентов с СН составила 16,6 %, что несколько ниже соответствующего показателя в большинстве зарубежных исследований [13].

Таблица 1

Распространенность СД 2 типа в исследованиях по СН

Исследование	Распространенность СД 2 типа
ЭПОХА-ХСН [15]	16,6 %
СНнФВ [12]	
PARADIGM-HF	35 %
SHIFT	30 %
EchoCRT	41 %
HF-ACTION	32 %
SENIORS	26 %
SOLVD	15 %
MERIT-HF	25 %
CHARM-Added	29 %
DIG-REF	28 %
СНсФВ [12]	
I-Preserve	27 %
PEP-CHF	21 %
DIG-PEF	29 %
CHARM-Preserved	28 %
TOPCAT	33 %

СД 2 типа ассоциирован с худшим клиническим статусом и повышенной сердечно-сосудистой и общей смертностью как у пациентов с СН со сниженной (СНнФВ), так и с СН со сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по сравнению с больными СН без СД 2 типа. СН является независимым предиктором фатальных и нефатальных событий у пациентов с СД 2 типа [12]. После установления диагноза СН у пациентов с СД 2 типа старше 65 лет риск смертности возрастает в десятки раз, а 5-летняя выживаемость снижается до 12,5 % [14, 15].

К возрасту старше 40 лет у 40–50 % больных СД возникает, как минимум одно из ССЗ — нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), угрожающие жизни нарушения сердечного ритма,

при этом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается быстрее всех [16]. Для пациентов с СД 2 типа высока частота безболевого ИБС и ИМ в сочетании с дислипидемией, АГ, курением, отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, микро- или макроальбуминурией [17]. ИБС и перенесенный ИМ сопряжены с необратимыми изменениями сердечной мышцы и представляют собой постоянный субстрат для развития и прогрессирования СН [18]. Примерно 2/3 смертей у пациентов с СД связаны с АССЗ: из них 40 % приходится на ИБС, около 10 % — на инсульт, 15 % — другие ССЗ, главным образом, — СН. Среди пациентов с СД повышенный риск смерти от АССЗ отмечается у лиц более молодого возраста, с длительным стажем гипергликемии и выраженными почечными осложнениями [19].

Ведущими ФР АССЗ считаются СД и АГ, рассматриваемые как неблагоприятные взаимоотношающиеся друг друга заболевания в связи с общностью патогенеза и причинно-следственных связей. АГ встречается до 80 % у пациентов с СД 2 типа [20]. Сочетание СД и АГ оказывает негативное воздействие на структуру левого желудочка (ЛЖ), дисфункцию миокарда и жесткость артерий. Доказано, что АГ и СД независимо связаны с нарушением диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ), при этом их сосуществование приводит к наиболее серьезному влиянию на диастолическую механику ЛЖ и связано с более высоким давлением наполнения, чем у пациентов только с одним из указанных заболеваний [21]. АГ и СД являются основными звеньями кардиометаболического процесса, исходом которого являются АССЗ.

Тем не менее, многочисленные популяционные исследования свидетельствуют о значительно повышенном риске развития СН у пациентов с СД 2 типа, необъяснимом традиционными ФР, такими как: ожирение, АГ, возраст, ИБС, дислипидемия и патология клапанов сердца. Даже после коррективки на эти факторы относительный риск развития СН у пациентов с СД в 2 раза выше общепопуляционного, что может быть объяснено развитием диабетической кардиомиопатии, чаще всего ассоциированной с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) и развитием СНсФВ [3]. В одном из исследований сообщалось, что оптимальное управление ФР ССЗ при СД 2 типа не может нейтрализовать избыточный риск СН, который остается высоким по сравнению с пациентами без СД 2 типа. Эти данные свидетельствуют о том, что профилактические вмешательства СН особенно сложны при СД 2 типа [14].

В 2013 году Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца и Европейское общество кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета определили диабетическую кардиомиопатию (ДКМП) как клиническое состояние дисфункции желудочков, возникающее при отсутствии коронарного атеросклероза, АГ и патологии клапанов сердца у пациентов с СД [22]. Сам термин подчеркивает особую этиологию кардиомиопатии, отличающую ее от других форм. По данным одного из самых крупных зарубежных популяционных исследований распространенность ДКМП составляет 16,9 % [23]. По данным российских исследователей распространенность ДКМП — 18,7 % [24].

В качестве основных факторов патогенеза ДКМП рассматриваются: прямое воздействие гипергликемии, инсулинорезистентность, слабо-выраженное воспаление, дисфункция эндотелия, фиброз, липотоксичность и стеатоз миокарда, утрата миокардом «метаболической пластичности» [22, 25, 26]. Стадийное течение ДКМП характеризуется прогрессированием от ранних стадий с незначительными патофизиологическими изменениями в миокарде, нормальной массой миокарда ЛЖ до поздних проявлений с нарушениями диастолической и систолической функций, симптомами/признаками СН [22, 27, 28]. На данный момент не существует надежных специфических гистологических признаков, биохимических маркеров или клинических проявлений ранних стадий ДКМП [22]. Самым ранним объективно регистрируемым функциональным проявлением ДКМП является ДДЛЖ, включающая длительное и замедленное наполнение и расслабление ЛЖ при отсутствии сопутствующего нарушения систолической функции ЛЖ [29]. Примечательно, что существование изолированной ДДЛЖ, как индикатора ДКМП, до недавнего времени оспаривалось, поскольку пациенты на ранних стадиях СД не подвергались рутинной тщательной оценке диастолической функции [30].

Во многих исследованиях сообщается, что ДКМП не имеет каких-либо явных клинических проявлений, и в большей мере характеризуется известными симптомами/признаками СН при прогрессировании до поздней стадии. Несмотря на стремительный рост числа доклинических и клинических исследований ДКМП в последние десятилетия, течение ДКМП остается до сих пор неясным. Вместе с тем подразумевается целесообразность применения при ДКМП, как и при СН, стратегии многофакторного воздействия [31]. Следует отметить, что ДКМП — один из наиболее спорных

аспектов сердечно-сосудистых проявлений СД. Само существование этого феномена признается не всеми экспертными сообществами в области кардиологии [32]. Тем не менее, возможность развития ДКМП определяет необходимость скрининга СН у всех пациентов с СД, вне зависимости от наличия ИБС или АГ.

Проблемы диагностики сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Известно, что СН является одним из наиболее распространенных начальных проявлений ССЗ у пациентов с СД 2 типа и может проявляться в виде СНсФВ, СН с умеренно сниженной фракцией выброса (СНусФВ) или СНнФВ [32]. СНсФВ стала доминирующей формой СН во всем мире в ассоциации со старением населения и увеличением распространенности ожирения, СД и АГ [33].

Показано, что в общей популяции пациентов с СН фенотип СНсФВ характеризуется несколько большей частотой регистрации АГ, ожирения и СД [34]. В частности, более чем у 40 % пациентов с СНсФВ имеется СД 2 типа, в то время как у пациентов с СД 2 типа по некоторым данным чаще встречается именно СНсФВ [29]. По данным корейского исследования пациенты с СД 2 типа в 64 %, 14,4 % и 21,6 % имеют СНсФВ, СНусФВ и СНнФВ, соответственно [35]. Вполне вероятно, что указанные в долях ассоциации СД и СНсФВ, объективно существуют, но недостаточно точны, прежде всего, в связи с трудностями верификации СНсФВ.

Среди пациентов с СД рекомендуется регулярно проводить систематическое обследование при каждом визите на наличие симптомов или признаков СН [32]. Как и в общей популяции пациентов, подвергающихся скринингу СН, наиболее проблемную группу составляют пациенты с СД и СНсФВ. В настоящее время для постановки диагноза СНсФВ, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению СН, должны соблюдаться следующие условия [36]:

1. Наличие симптомов и признаков СН;
2. Сохраненная ФВ (>50 %);
3. Повышенные уровни натрийуретических пептидов (НУП);
4. Наличие ДДЛЖ сердца.

Основной проблемой в диагностике СНсФВ является бессимптомное течение на ранних стадиях, а сходство симптомов между СН и другими заболеваниями (ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких) еще больше повышает риск как

гипо, так и гипердиагностики СН [29]. Для СНсФВ характерны клинические проявления, как и у пациентов, страдающих СНнФВ [37]. Развитие СН в условиях сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) может объясняться только одним — затруднением диастолического наполнения ЛЖ и компенсаторным повышением давления заполнения ЛЖ [18].

Наиболее широко используемыми для диагностики и прогноза СН в повседневной клинической практике являются маркеры миокардиального стресса: мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в крови. NT-proBNP и BNP ниже 125 пг/мл и 35 пг/мл, соответственно, свидетельствуют об отсутствии СН [37]. Трудность выявления концентраций с положительной диагностической ценностью объясняется различными клиническими состояниями, которые приводят к повышению НУП независимо от наличия СН (например, почечная недостаточность, фибрилляция предсердий (ФП), гипертиреоз, прием препарата сакубитрила/валсартана, острый коронарный синдром, митральная недостаточность, заболевания легких, а также старший возраст, женской пол) [38–40].

Наиболее существенные ограничения чувствительности НУП заключаются в том, что установленные пороговые значения, используемые для диагностики СН, не применимы к людям с избыточной массой тела/ожирением, что закономерно характеризует клинический статус пациентов с СД 2 типа [41]. Доказано, что увеличение на каждую единицу индекса массы тела связано с уменьшением НУП на 9 пг/мл [41, 42]. Тем не менее, потенциально НУП имеют ценное прогностическое значение, как для краткосрочных, так и для отдаленных сердечно-сосудистых событий у лиц с СД [25]. В исследовании SAVOR-TIMI 53 сообщалось, что у лиц с диабетом без известных ССЗ, но с повышенным уровнем NT-proBNP риск развития СН в 3 раза выше, чем у лиц с известным ССЗ и нормальным уровнем NT-proBNP [43]. Аналогичным образом, исследование ADVANCE показало, что NT-proBNP предсказывает риск СН, общую смертность и смертность от ССЗ у людей с СД 2 типа [44].

В связи с накопленными данными в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по управлению ССЗ при СД (2023) указывается, что при наличии у пациентов СД одного или нескольких симптомов/признаков СН одной из скрининговых процедур является, как и в общей популяции, определение НУП. В целом, определение

содержания НУП у пациентов с СД рекомендуется для исключения СН, но не для диагностики СН [25].

ДДЛЖ определяется нарушением релаксации и увеличением жесткости камер сердца, которые проявляются повышенным давлением наполнения в покое или при физической нагрузке [45]. Доказано самостоятельное прогностическое значение ДДЛЖ, которая сопровождается значительным повышением риска смерти от ССЗ, независимо от размеров и систолической функции ЛЖ [18]. В группе пациентов с СД 2 типа, как и в общей популяции, ДДЛЖ является важным прогностическим фактором СН. Около четверти бессимптомных пациентов с СД могут иметь ДДЛЖ, и в этой группе обнаруживается вдвое больший риск развития СН (37 % против 17 %) через 5 лет наблюдения. Эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее широко используемым методом визуализации для оценки сердечной функции и морфологии сердца благодаря неинвазивной оценке параметров наполнения левого желудочка, доступности и относительно невысокой стоимости [46].

В соответствии с действующими рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиоваскулярной визуализации оценка ДФЛЖ базируется на комплексном анализе ряда параметров, полученных при использовании двухмерного и доплеровского режимов сканирования (табл. 2). В зависимости от количества выявленных признаков ДФЛЖ может быть определена как нормальная (при наличии одного признака), нарушенная (при наличии трех и более признаков) или неопределенная (при наличии двух признаков) [47].

Таблица 2

Параметры оценки ДФЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ (ASE/EACVI, 2016)

Показатель	Пороговое значение
E/e' ср	>14
e' перегородочный/латеральный	<7 см/с/<10 см/с
скорость трикуспидальной регургитации	>2,8 м/с
ИОЛП	>34 мл/м2

Примечание. E — скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость митрального фиброзного кольца.

Ограничения алгоритма ASE/EACVI связаны с тем, что он не позволяет оценить ДФЛЖ в ряде клинических ситуаций (ФП, выраженная митральная регургитация, выраженный кальциноз митрального клапана и др.), а также в связи техническими и методическими ограничениями ЭхоКГ. Невысокая

диагностическая точность алгоритма ASE/EACVI была показана в целом ряде исследований [48–50].

В 2019 г. Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности предложен новый пошаговый алгоритм диагностики СНсФВ — HFA-PEFF, который основан на выявлении «больших» и «малых» критериев, определенных в соответствии с их чувствительностью и специфичностью [51] (табл. 3). Согласно рекомендациям ESC, для подтверждения диастолической дисфункции (ДД) также используется набор параметров с выделением большей значимости определения соотношения E/e', как лучшего неинвазивного способа оценки давления наполнения ЛЖ [36].

Согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике СНсФВ проведение диастолического стресс-теста является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [36, 37]. Диастолический стресс-тест может выполняться с помощью ЭхоКГ, как правило, с использованием протокола нагрузки на полулежачем велоэргометре. При оценке результатов наибольшую диагностическую ценность имеют такие показатели как E/e' и скорость трикуспидальной регургитации.

Поскольку диагностика СНсФВ на основе данных ЭхоКГ и уровней НУП имеет ограниченную чувствительность, недавно были предложены алгоритмы с системой подсчета баллов [33]. В частности, шкала H2FPEF (H2 FPEF score; Heavy, Hypertensive (H2); atrial Fibrillation; Pulmonary hypertension; Elder; Filling pressure) состоит из шести переменных, оцениваемых дихотомически (при наличии признака присуждается соответствующий балл):

- H2 (индекс массы тела >30 кг/м² = 2 балла; использование ≥2 антигипертензивных препаратов=1 балл);
- F (ФП = 3 балла);
- P (систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт.ст. = 1 балл);
- E (возраст > 60 лет = 1 балл); F (E/e' >9 = 1 балла).

Баллы варьируются от 0 до 9, и при балле ≥6 СНсФВ выявляется с вероятностью ≥90 % [33].

Алгоритм, предложенный ассоциацией по изучению СН ESC (HFA-PEFF score) состоит из следующих этапов:

- (1) предварительная оценка;
- (2) диагностическое обследование с помощью ЭхоКГ (показатели включают: e', E/e', индекс объема левого предсердия (ИОЛП), ИММЛЖ, относительную толщину стенки ЛЖ, скорость трикуспи-

Сравнительная характеристика эхокардиографических критериев диагностики СНсФВ в рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и ХСН

Эхокардиографические критерии СНсФВ алгоритма HFA-PEFF (2019) [52]		Критерии СНсФВ в рекомендациях ESC (2021) [36]	
	Функциональные	Морфологические	Нормальная ФВ ЛЖ
Большие	— e' септ. <7 см/с или e' лат. <10 см/с (возраст <75 лет) / e' септ. <5 см/с или e' лат. <7 см/с (возраст ≥ 75 лет) или — E/e' ≥ 15 или — скорость ТР $>2,8$ м/с (СДЛА >35 мм рт.ст.)	— ИОЛП >34 мл/м ² (синусовый ритм) / >40 мл/м ² (при ФП); или — ИММЛЖ ≥ 149 г/м ² (мужчины) и ≥ 122 г/м ² (женщины) при ИОТ $>0,42$	Объективное исследование функции и структуры сердца: Основные структурные изменения: ИОЛП >34 мл/м ² и (или) ИММЛЖ для мужчин 115 г/м ² , для женщин 95 г/м ² Основные функциональные изменения: отношение пика раннего кровотока в диастолу на митральном клапане к среднему значению скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу межжелудочковой перегородки и боковой стенки (E/e') >9 , среднее значение скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу межжелудочковой перегородки и боковой стенки (e') <9 см/с В сомнительных случаях — проведение стресс теста или инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ
	Малые	— E/e' 9-14; или — GLS $<16\%$;	
Каждый большой критерий оценивается в 2 балла, малый — в 1 балл. Сумма баллов ≥ 5 : СНсФВ считается подтвержденной Сумма баллов 0-1: диагноз СНсФВ маловероятен. Сумма баллов 2-4: проведение диастолического стресс-теста или инвазивной оценки гемодинамических параметров наполнения ЛЖ.			

Примечание. e' септ. — скорость раннего диастолического движение септальной части митрального фиброзного кольца, e' лат. — скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца, E — скорость раннего диастолического компонента трансмитрального кровотока.

дальной регургитации, глобальную продольную деформацию ЛЖ и НУП;

(3) расширенное обследование с функциональным тестированием в случае неопределенности (эхокардиографические или инвазивные методы);

(4) установление этиологии СН.

При расчете HFA-PEFF за каждый выполненный основной критерий начисляется 2 балла, за второстепенный критерий начисляется 1 балл. Оценка ≥ 5 баллов на этапе 2 позволяет диагностировать СНсФВ, оценка ≤ 1 делает диагноз СНсФВ крайне маловероятным, при оценке 2-4 балла требуется переход к этапу 3 [51].

Таким образом, по-прежнему, точная неинвазивная диагностика ДДЛЖ остается сложной задачей, что приводит к проблемам в диагностике СНсФВ. Продолжается поиск методов обследования, улучшающих диагностику СН при СД 2 типа. Перспективным направлением в диагностике ДДЛЖ представляется использование трехмерной ЭхоКГ, а также оценка продольной деформации миокарда ЛЖ методом двухмерного отслеживания пятен «серой шкалы». Количество работ, подтверждающих возможность оценки ДФЛЖ с помощью указанных методов, постоянно растет, однако количество их все еще недостаточно для того, чтобы

они могли быть рекомендованы к использованию в рутинной практике, что вполне можно объяснить необходимостью специального оборудования, сложного и дорогостоящего программного обеспечения. В качестве компонента диагностической панели СНсФВ активно исследуются новые биомаркеры в дополнение к НУП (тропонины, секретрируемые белки в качестве маркеров миокардиального фиброза [secreted Frizzled-related proteins], метаболиты кишечной микробиоты (триметил-амин-N-оксид) [25, 35]. Ранняя диагностика СН у пациентов с СД 2 типа тем более важна, что с новым взглядом на механизмы развития кардиопротективного эффекта современных средств лечения СД 2 типа и СН (прежде всего, ингибиторов натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа) открываются перспективы максимального раннего вмешательства для лучшего лечения этого очень серьезного осложнения СД 2 типа [52].

Заключение

СН остается важной клинической проблемой для врачей, курирующих пациентов с СД 2 типа. Пациенты с СН и СД имеют худший прогноз, чем пациенты без СД. АГ и ИБС являются основными причинами СН при СД 2 типа. Несмотря на растущий интерес к изучению

ДКМП, в том числе исследованию роли ДКМП в развитии СН, на сегодняшний день, отсутствует четкое понимание данного патологического состояния. Проблема взаимосвязи СН и СД 2 типа многогранна и требует дальнейшего продолжения исследований. Важность скрининга СН при диабете трудно переоценить, так как континуум ССЗ начинается с таких ФР, как СД, прогрессирует до васкулопатии и дисфункции миокарда и, наконец, заканчивается сердечно-сосудистой смертью. Скрининг СН — обязательное условие ведения пациентов с СД 2 типа. Диагностика СН при СД 2 типа проводится по общепринятым принципам. Точная неинвазивная диагностика ДДЛЖ

остаётся сложной задачей, что приводит к проблемам в диагностике СНсФВ, — одного из ведущих фенотипов СН у пациентов с СД. Ведется активный поиск оптимального алгоритма диагностики СН у пациентов с СД в направлении совершенствования эхокардиографических критериев и поиска дополнительных биомаркеров структурно-функциональных изменений сердца.

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

Литература/References

1. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, et al. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):104-109. DOI: 10.2174/1570161117666190405165911
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
3. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019 Jan 4;124(1):121-141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104-123. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123). DOI: 10.14341/DM13035
5. Fernandes SL, Vangipurapu J, Laakso M. The «Common Soil Hypothesis» Revisited—Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Metabolites.* 2021;11(10):691. DOI: 10.3390/metabo11100691
6. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021 Oct;123:154838. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154838
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1407-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
8. Jung CH, Chung JO, Han K, et al. Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: a nationwide study [2006–2013]. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Jan 6;16(1):1. DOI: 10.1186/s12933-016-0482-6
9. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2430-2440. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30314-3
10. Park JH, Ha KH, Kim BY, et al. Trends in Cardiovascular Complications and Mortality among Patients with Diabetes in South Korea. *Diabetes Metab J.* 2021 Jan;45(1):120-124. DOI: 10.4093/dmj.2020.0175
11. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Jun 8;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
12. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20(5):853-872. DOI: 10.1002/ehf.1170
13. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology.* 2021;61(4):4–14. Russian (Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
14. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-644. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256
15. Athithan L, Gulsin GS, McCann GP, Levett E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes.* 2019;10(10):490-510. DOI: 10.4239/wjd.v10.i10.490
16. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition; 2023. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.; 2023). DOI: 10.14341/DM13042

- 62 Друк И.В., Сафронова С.С., Канунникова О.И.
Причины формирования и сложности диагностики сердечной недостаточности у пациентов...
10.24412/2311-1623-2024-44-54-63
-
17. Clodi M, Saely CH, Hoppichler F, et al. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023) [Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135(Suppl 1):201-206. German. DOI: 10.1007/s00508-023-02183-7
18. Jenca D, Melenovsky V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb;8(1):222-237. DOI: 10.1002/ehf2.13144
19. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetology.* 2022;65(2):275-285. DOI: 10.1007/s00125-021-05592-3
20. Sunkara N, Ahsan CH. Hypertension in diabetes and the risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol.* 2017;6(1):33-8. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000114
21. Wang Z, Yang T., Fu, H. Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 21, 1224 (2021). DOI: 10.1186/s12889-021-11122-y
22. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018 Feb 16;122(4):624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
23. Koziolova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis criteria, treatment directions and prevention of heart failure. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2020;1(2):93-101. Russian (Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Диабетическая кардиомиопатия: определение, критерии диагноза, направления терапии и предупреждение сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):93-101). DOI:10.21886/2712-8156-2020-1-2-93-101
24. Veklich AS, Koziolova NA, Karavaev PG. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;1(1):42-47. Russian (Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):42-47). DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47
25. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Nov 6;20(1):218. DOI: 10.1186/s12933-021-01408-1
26. Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, et al. Heart failure in diabetes. *Metabolism.* 2021 Dec;125:154910. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154910
27. Nirengi S, Peres Valgas da Silva C, Stanford K.I. Disruption of energy utilization in diabetic cardiomyopathy; a mini review. *Curr Opin Pharmacol.* 2020 Oct;54:82-90. DOI: 10.1016/j.coph.2020.08.015
28. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol.* 2020 Jul;598(14):2977-2993. DOI: 10.1113/JP276747
29. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 25;23(7):3587. DOI: 10.3390/ijms23073587
30. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1501-1525. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913
31. Zhao X, Liu S, Wang X, et al. Diabetic cardiomyopathy: Clinical phenotype and practice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 7;13:1032268. DOI: 10.3389/fendo.2022.1032268
32. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal.* 2023. 44 (39), 14 October 2023: 4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192
33. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020. 17:559-73. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2
34. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019 May 24;124(11):1598-1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
35. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2021 Mar;45(2):146-157. DOI: 10.4093/dmj.2020.0282
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
37. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. Russian (Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11):4083). DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
38. Oremek GM, Passek K, Holzgreve F, et al. Die Biomarker BNP und NT proBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon.* 2023;73(2):89-95. German. DOI: 10.1007/s40664-022-00491-9
39. Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, et al. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2021 Mar;9(3):192-200. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.008
40. Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *J Cardiol.* 2021 Oct;78(4):269-274. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.05.003

41. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):649-655. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006
42. Ullah W, Ahmad A, Sattar Y, et al. Importance of Basal Metabolic Index in the Diagnosis of Heart Failure With B-Type Natriuretic Peptide. *Cardiol Res.* 2019 Aug;10(4):211-215. DOI: 10.14740/cr898
43. Patel SM, Morrow DA, Bellavia A, et al. Natriuretic peptides, body mass index and heart failure risk: Pooled analyses of SAVOR-TIMI 53, DECLARE-TIMI 58 and CAMELLIA-TIMI 61. *Eur J Heart Fail.* 2024 Feb;26(2):260-269. DOI: 10.1002/ejhf.3118
44. Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1203-9.
45. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):245-257. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
46. Nikolajević Starčević J, Janić M, Šabovič M. Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 9;20(5):1197. DOI: 10.3390/ijms20051197
47. Nagueh SF, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
48. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, et al. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1651-1660. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1016
49. Berthelot E, Jourdain P, Bailly MT, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction: usefulness of inferior vena cava measurements and 2016 EACVI/ASE recommendations. *J Card Fail.* 2020;26:507-514. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.01.018
50. Bovenkamp AA Validation of the 2016 ASE/EACVI Guideline for Diastolic Dysfunction in Patients With Unexplained Dyspnea and a Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021165. DOI:10.1161/JAHA.121.021165
51. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2019. 40: 3297-3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1016.
52. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):618-628. DOI: 10.1002/ejhf.1732

Правила для авторов

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

Редакция: декабрь, 2021 г.

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

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

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

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

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

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

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

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

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

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

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

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

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

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

Пример оформления:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Название статьи

Резюме с ключевыми словами

Список сокращений

Текст

Благодарности (если таковые имеются)

Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. Оформление списка литературы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Цитирование книги:

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

Цитирование главы в книге:

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

Цитирование главы русскоязычной книги:

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

Цитирование Web-ссылки:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

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

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

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

VIII. Порядок рецензирования рукописей

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

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

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

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

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

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

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

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

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

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

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

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

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

IX. Порядок публикации рукописей

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

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

как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

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

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

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

X. После публикации в журнале

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

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

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

XI. Отзыв или исправление статей

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

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

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

она является плагиатом;

описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

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

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

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

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

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

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

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

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

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

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

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

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

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

XIV. Контактные данные

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

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

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

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

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

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

Подготовка статей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:



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

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

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

Приватность

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

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



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

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

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия