



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

## International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Риск развития артериальной гипертензии и стресс на работе среди населения 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: механизмы формирования, предикторы развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы фармакологической и немедикаментозной терапии

Обновленные европейские рекомендации по предиабету, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям: мнение российских экспертов

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**

Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

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



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

Журнал издается 4 раза в год. Основные  
рубрики: оригинальные научные статьи,  
обзоры, клинические руководства и реко-  
мендации, дискуссии, мнения экспертов,  
письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом  
доступе в электронном виде на сайте.  
Публикация статей в журнале для авторов  
бесплатная. Правила публикации автор-  
ских материалов размещены на сайте  
[www.cardioprog.ru](http://www.cardioprog.ru).

#### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Оганов Р. Г., Россия

#### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Мамедов М. Н., Россия

#### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Киселева Н. В., Россия

#### **ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Anna Artyeva, Великобритания

#### **ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ**

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

#### **КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ**

Деев А. Д., Россия

#### **МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е. И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С. Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В. Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю. А., Россия

#### **ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Мосолова Е. С., Россия

#### **КОРРЕКТОР**

Савчук Е. А., Россия

#### **Контактная информация:**

Адрес редакции:

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

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

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

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

Статьи для публикации отправлять

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

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих науч-  
ных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров  
размещены на сайтах Научной Электронной  
Библиотеки и КиберЛенинки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

©Международный журнал сердца и сосуди-  
стых заболеваний является официальным  
изданием фонда «Кардиопрогресс»

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 8, № 26, июнь 2020

DOI: 10.15829/2311-1623-8-26

## Содержание

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

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В. В. Гафаров, Е. А. Громова, Д. О. Панов, А. В. Гафарова,  
С. В. Астраков, И. В. Гагулин*  
**Риск развития артериальной гипертензии и стресс  
на работе среди населения 25–64 лет в России/Сибири  
(программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)** ..... 4

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Б. У. Марданов, У. К. Камилова, А. Д. Деев, М. Н. Мамедов*  
**Определение сердечно-сосудистого риска в когорте  
больных артериальной гипертензией в Узбекистане** ..... 13

*Е. В. Акимова, А. А. Гакова*  
**Ассоциации распространенности метаболического  
синдрома и его компонентов с изменением семейного  
статуса у мужчин открытой городской популяции** ..... 21

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*А. И. Олесин, И. В. Константинова, Ю. С. Зуева, М. Д. Соколова*  
**Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных  
изменений сердца: механизмы формирования, предикторы  
развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы  
фармакологической и немедикаментозной терапии** ..... 28

*М. В. Ложкина, Е. В. Коваленко, Г. Г. Арабидзе*  
**Современные возможности применения антагонистов  
рецепторов ангиотензина II в клинической практике** ..... 39

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

*М. Н. Мамедов, О. А. Шацкая, И. З. Бондаренко, С. Г. Канорский,  
Ю. Ш. Халимов, П. В. Агафонов*  
**Обновленные европейские рекомендации по предиабету,  
сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям:  
мнение российских экспертов** ..... 48

**Правила для авторов** ..... 65

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 8, Number 26, June 2020

DOI: 10.15829/2311-1623-8-26

## Contents

**Editor's welcome** .....3

### LEADING ARTICLE

*V. V. Gafarov, E. A. Gromova, D. O. Panov, A. V. Gafarova, S. V. Astrakov, I. V. Gagulin*  
**Risk of arterial hypertension and work-related stress in the population aged 25–64 in Russia/Siberia (WHO — MONICA psychosocial program)** .....4

### ORIGINAL ARTICLES

*B.U. Mardanov, U.K. Kamilova, A.D. Deev, M.N. Mamedov*  
**Cardiovascular risk assessment in a cohort of patients with arterial hypertension in Uzbekistan** .....13

*E.V. Akimova, A.A. Gakova*  
**Association of prevalence of metabolic syndrome and its components and marital status changes in men of an open urban population** .....21

### REVIEW ARTICLE

*A. I. Olesin, I. V. Konstantinova, Yu. S. Zueva, M. D. Sokolova*  
**Ventricular extrasystoles in patients without cardiac structural changes: mechanisms of development, arrhythmogenic cardiomyopathy predictors, pharmacological and non-pharmacological treatment strategies** .....28

*Lozhkina M.V., Kovalenko E. V., Arabidze G.G.*  
**Modern possibilities of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice** .....39

### EXPERT OPINION

**Updated European guidelines on pre-diabetes, diabetes and cardiovascular disease: Opinion of Russian experts**  
*M. N. Mamedov, O. A. Shatskaya, I. Z. Bondarenko, S. G. Kanorsky, U. Sh. Khalimov, P. V. Agafonov* .....48

**Author guidelines** .....65

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

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

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

Rafael Oganov, Russia

#### DEPUTY EDITOR

Mehman Mamedov, Russia

#### ASSOCIATE EDITOR

Anna Artyeva, UK

#### SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

#### STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Sergey Kanorsky, Russia

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

#### Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building 2,  
Prospect Gostinichny 6, Moscow 127106,  
Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

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

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

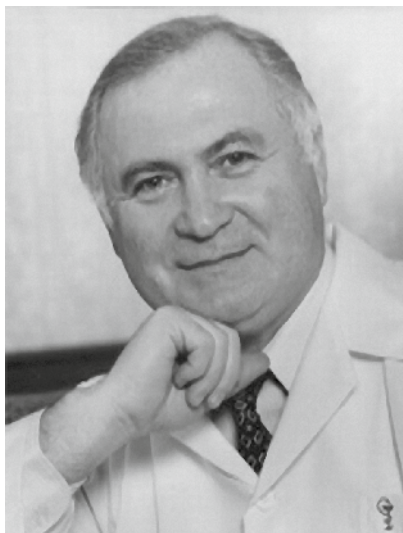
Articles for publication should be sent to:  
[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Printed in Russia

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

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

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



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

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

В разделе «Передовая статья» представлены результаты проекта по определению влияния стресса на работе на риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) в течение 16 лет среди населения 25–64 лет в г. Новосибирске (Сибирский федеральный округ России).

Необходимо отметить, что исследование проводилось в рамках международной программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная». Продолжительность проспективного исследования с участием мужчин ( $n=657$ ) и женщин ( $n=689$ ) составила 16 лет. В ходе исследования было установлено, что высокий уровень стресса на работе у мужчин и женщин существенно не различался. В то же время риск развития АГ на протяжении наблюдения был выше у мужчин, чем у женщин.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены две работы. В многоцентровом когортном одномоментном исследовании принимали участие 582 мужчин и женщин с АГ 1–3 степени без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 30–59 лет из трех крупных городов Узбекистана (Самарканда, Ферганы и Ургенча). Целью исследования было определение дополнительных факторов риска. Каждый второй мужчина и женщина с АГ в различных регионах Узбекистана имеет высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено выраженностью как АГ и поражений органов-мишеней, так и других факторов риска. Статья исследователей из Сибири посвящена определению ассоциации распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов с изменением семейного статуса у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. Было установлено, что лица с МС имеют стабильное семейное положение, но при этом отмечается значительный стресс в семье.

Раздел «Обзорные статьи» содержит две работы. В первой статье ученые из Санкт-Петербурга проанализировали широкий спектр вопросов по желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца, а также представили механизмы формирования, предикторы развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы фармакологической и немедикаментозной терапии. Развитие частых преждевременных желудочковых комплексов может индуцировать дисфункцию левого желудочка, приводящую к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Во второй статье показаны и обоснованы с позиции доказательной медицины возможности использования представителя антагонистов рецепторов ангиотензина II телмисартана в различных клинических ситуациях.

В настоящем номере представлено мнение российских экспертов по обновленным европейским рекомендациям по предиабету, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, освещены такие проблемы как приоритеты сахароснижающей терапии с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов, целевые уровни липидов у больных сахарным диабетом в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска, а также правила применения антитромботической терапии. Эти данные могут стать полезными в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений для больных сахарным диабетом.

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.

**Р. Г. Оганов,**  
Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»

# Риск развития артериальной гипертензии и стресс на работе среди населения 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

**В. В. Гафаров<sup>1,2</sup>, Е. А. Громова<sup>1,2</sup>, Д. О. Панов<sup>1,2</sup>, А. В. Гафарова<sup>1,2</sup>, С. В. Астраков<sup>3</sup>,  
И. В. Гагулин<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФИЦ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия.

<sup>2</sup> Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия.

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия.

## Авторы

**Гафаров Валерий Васильевич\***, доктор медицинских наук, профессор, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия.

**Громова Елена Алексеевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия.

**Панов Дмитрий Олегович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия.

**Гафарова Альмира Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН» Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия.

**Астраков Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. проф. И.П. Верещагина Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия.

**Гагулин Игорь Вячеславович**, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения РАН», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия.

**Цель исследования** — определить влияние стресса на работе на риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) в течение 16 лет среди населения 25–64 лет в г. Новосибирске Сибири.

**Материалы и методы.** В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» обследована случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет одного из районов г. Новосибирска в 1994 году (мужчины:  $n=657$ ,  $44,3\pm 0,4$  года, отклик — 82,1%; женщины:  $n=689$ ,  $45,4\pm 0,4$  года, отклик — 72,5%). Программа скринирующего обследования включала регистрацию социально-демографических данных. Для определения стресса на работе использовалась шкала Каразека. Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий  $\chi^2$ . Для оценки риска развития (PP), использовалась однофакторная и многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Высокий уровень стресса на работе был у 29,5% мужчин и 31,6% женщин ( $\chi^2 = 2,574$   $v=2$   $P=0,276$ ). Установлено увеличение уровня высокого стресса на рабочем месте у мужчин — рабочих, занимающихся физическим трудом средней степени тяжести (34,7%), в сравнении с женщинами (17,7%) в этой группе ( $\chi^2 = 7,755$   $df=2$ ;  $p=0,021$ ). PP АГ за 16-летний период среди лиц, испытывающих стресс на работе, был выше среди мужчин (PP=1,4 раз), чем у женщин (PP=1,27 раз). Возрастание PP АГ наблюдалось среди овдовевших мужчин (PP=2,5), среди женщин 35–44, 45–54, 55–64 лет (PP=1,699, PP=2,472, PP=2,694 соответственно).

**Заключение.** Установлено, что высокий уровень стресса на работе у мужчин и женщин существенно не различался. В то же время PP АГ в течение 16 лет был выше у мужчин, чем у женщин.

**Ключевые слова:** стресс на работе, артериальная гипертензия, гендерные различия, риск развития.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 17.02.2020 г.

Принята: 26.03.2020 г.

## **Risk of arterial hypertension and work-related stress in the population aged 25–64 in Russia/Siberia (WHO — MONICA psychosocial program)**

V. V. Gafarov<sup>1,2</sup>, E. A. Gromova<sup>1,2</sup>, D. O. Panov<sup>1,2</sup>, A. V. Gafarova<sup>1,2</sup>, S. V. Astrakov<sup>3</sup>, I. V. Gagulin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

<sup>2</sup> The Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia.

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

### **Authors**

**Gafarov V. Valery**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, head of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

**Gromova A. Elena**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, senior researcher of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia.

**Panov O. Dmitry**, M.D., Ph.D., senior researcher of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia.

**Gagulin V. Igor**, senior researcher of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia.

**Gafarova V. Almira**, M.D., Ph.D., senior researcher of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia.

**Astrakov V. Sergei**, M.D., Ph.D., professor in the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

### Objective

To study how work-related stress affects the risk of arterial hypertension (AH) within a 16 year observation period in people aged 25–64 years in Novosibirsk, Siberia.

### Materials and methods

We examined a random representative sample that consisted of people aged 25–64 years from a district in Novosibirsk in 1994 as a part of the III screening of the WHO-MONICA psychosocial program (men:  $n=657$ , mean age  $44,3 \pm 0,4$  years, response rate — 82,1%; women:  $n=689$ , mean age  $45,4 \pm 0,4$  years, response rate — 72,5%). The screening program included collecting socio-demographic data. The level of work-related stress was assessed with the Karasek scale. The period of prospective observation was 16 years. We used a chi-squared test ( $\chi^2$ ) to assess statistical significance of the differences between the groups. We used monofactorial and polyfactorial Cox regression model to assess relative risk (RR). We considered  $p \leq 0,05$  to be statistically significant.

### Results

High work-related stress levels were identified in 29,5% of men and 31,6% of women ( $\chi^2=2,574$ ;  $\nu=2$  P; =0,276). The level of work-related stress was higher in men who worked in a job that involved moderate manual labour compared with women (34,7% in men vs 17,7% in women;  $\chi^2=7,755$   $df=2$ ;  $p=0,021$ ). At 16 years of observation RR of AH was higher in men (RR=1,4) than in women (RR=1,27). RR was higher in widowed men (RR=2,5), in women aged 25–44, 45–54, 55–64 years (RR=1,699, RR=2,427 and RR=2,694 respectively).

### Conclusions

The level of work-related stress is similar in men and women. At the same time, at 16 years of observation RR of AH was higher in men compared with women.

**Key words:** work-related stress, arterial hypertension, gender differences, relative risk.

**Conflict of interests:** none declared

## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

РР — риск развития

САД — систолическое артериальное давление

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

## Введение

Согласно определению ВОЗ, «стресс, связанный с работой» — это ответная реакция, которую люди могут испытывать, когда к ним предъявляются тре-

бования в работе или на них, оказывается давление, которое не соответствует их знаниям и возможностям, и которое бросает вызов их способности с ней справиться [1]. В Европе 28% трудящихся



Таблица 1

## Распределение по возрастным группам населения 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)

Пол	Возрастные группы								Всего
	25–34 лет		35–44 лет		45–54 лет		55–64 лет		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	169	50,8	136	45,9	177	47,7	175	50,6	657
Женщины	164	49,2	160	54,1	194	52,3	171	49,4	689
<b>Всего</b>	333	100	296	100	371	100	346	100	1346
$\chi^2=2,087$ df=3; p=0,555									

Таблица 2

## Распределение по семейному положению населения 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)

Пол	Семейное положение								Всего
	Никогда не был/была женат/замужем		Женат/замужем		Разведён (а)		Вдовец/вдова		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	45	51,1	559	51,7	40	35,7	13	20	657
Женщины	43	48,9	522	48,3	72	64,3	52	80	689
<b>Всего</b>	88	100	1081	100	112	100	65	100	1346
$\chi^2=33,113$ df=3; p=0,0001									

(41 млн человек) страдают от стресса, связанного с работой [2]. Стресс на работе связан с некоторыми заболеваниями, такими как: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3], скелетно-мышечные расстройства, (особенно, с болями в спине) [4], беспокойство, депрессия [5], усталость [6, 7], бессонница [8] и злоупотребление алкоголем [9]. Было сделано предположение, что более 10% профессиональных заболеваний относятся к стрессу на работе [10]. Наконец, связанный с работой, стресс способствует значительным финансовым потерям. Например, стоимость стресса, связанного с работой, оценивалась в 20 млрд евро ежегодно в Европе (ЕС-15). Эти потери происходят из абсентеизма, потери производительности, затрат на здравоохранение и расходов на социальное обеспечение [11, 12].

Стресс на работе представляет особый интерес и потому, что, среди всех других причин, в эпидемиологических исследованиях было подтверждено, что воздействие психосоциального стресса, связанного с работой, является важным и независимым фактором риска артериальной гипертензии (АГ) [13, 14].

Поэтому представляется актуальным определить влияние стресса на работе на риск возникновения АГ среди мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет, разных социальных групп, на примере открытой популяции России/Сибири (г. Новосибирск) в течение 16-летнего периода.

## Материалы и методы

В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-psycho-social» (Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от ССЗ и определяющих

их факторов) [15] была обследована случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет в Октябрьском районе г. Новосибирска в 1994 г. (мужчины — n=657, средний возраст — 44,3±0,4 года, респонс — 82,1%; женщины n=689, средний возраст — 45,4±0,4 года, респонс — 72,5%).

Выборка была сформирована согласно требованиям протокола ВОЗ «MONICA-psycho-social» [15].

Программа скринингового обследования включала следующие разделы:

1) регистрацию социально-демографических данных проводили согласно стандартному эпидемиологическому протоколу программы ВОЗ «MONICA-psycho-social»: идентификационный номер, место жительства, ФИО, дата рождения, дата регистрации; пол: 1 — мужской, 2 — женский. Распределение по возрастным группам представлено в таблице 1.

Учитывалось семейное положение (табл. 2), уровень образования (табл. 3), профессиональный уровень (табл. 4).

2) тестирование проводилось по психосоциальным методикам: для оценки уровня стресса на работе была предложена шкала Каразека [15]. За анализируемый уровень фактора риска принимали значение его в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола программы ВОЗ «MONICA-psycho-social» [15].

Обработка материала по программе ВОЗ «MONICA-psycho-social» выполнена в Центре сбора информации «MONICA» (Хельсинки, Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контро-

Таблица 3

## Распределение по образованию населения 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)

Пол	Уровень образования								Всего
	Высшее		Н/высшее, средне-специальное		Среднее		Незаконченное среднее-начальное		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	186	49,2	178	44,3	150	49,2	143	55,6	657
Женщины	192	50,8	224	55,7	155	50,8	114	44,4	685
Всего	378	100	402	100	305	100	257	100	1342

 $\chi^2=8,133$  df=3; p=0,043

Таблица 4

## Распределение по профессиональному уровню населения 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)

Пол	Профессиональный уровень*																		Всего
	РВЗ		РСЗ		Рук.		ИТР		РТФТ		РСФТ		РЛФТ		Учащиеся		Пенсионеры		
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
муж.	28	84,8	55	55,6	65	50,8	84	42	144	88,9	167	63,3	21	17,1	9	81,8	84	34,7	657
жен.	5	15,2	44	44,4	63	49,2	116	58	18	11,1	97	36,7	102	82,9	2	18,2	158	65,3	605
Всего	33	100	99	100	128	100	200	100	162	100	264	100	123	100	11	100	242	100	1262

 $\chi^2=238,16$  df=8; p=0,001

## \*Примечание.

РВЗ — руководители высшего звена

РСЗ — руководители среднего звена

Рук. — руководители

ИТР — инженерно-технические работники

РТФТ — рабочие тяжелого физического труда

РСФТ — рабочие среднего физического труда

РЛФТ — рабочие легкого физического труда

ля качества «MONICA»: Данди (Шотландия), Праге (Чехия), Будапеште (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [15].

Из исследования были исключены все женщины и мужчины с выявленной сердечно-сосудистой патологией, (ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями головного мозга, АГ, инфарктом миокарда, сахарным диабетом) произошедшей до или в период проведения скрининга. В анализ были включены 384 женщин и 190 мужчин, в исходном возрасте 25–64 лет. Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет.

В исследовании были выделены следующие «конечные точки»: впервые возникшие случаи АГ, которые регистрировались за период наблюдения. Источники, используемые для идентификации случаев АГ: ежегодное обследование лиц популяционной когорты, истории болезни, стационарные отчёты о выписке, районные поликлиники, свидетельства о смерти, собеседование с родственниками, патологоанатомические и судебно-медицинские отчёты.

Во время ежегодного наблюдения проводили стандартизованное измерение артериального давления (АД) ртутным сфигмоманометром на правой руке (регистрировали первую фазу тонов Короткова как систолическое артериальное давление (САД), пятую фазу — как диастолическое артериальное

давление (ДАД), в анализ включали среднее значение двух измерений. АГ определяли как состояние, при котором САД составляло 140 мм рт.ст. и выше и/или ДАД — 90 мм рт.ст. и выше у лиц, не получавших гипотензивную терапию на момент обследования. К группе лиц с АГ относили также мужчин с нормальным уровнем АД, если они принимали гипотензивные препараты в период обследования или прекратили их прием менее чем за 2 недели до обследования.

За период наблюдения в когорте было выявлено впервые возникшей АГ 229 случаев у женщин и 46 случаев у мужчин.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версии 11,5 [16]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий «хи-квадрат»  $\chi^2$ -Пирсона [17]. Для оценки РР (hazard ratio) и его 95% ДИ (доверительного интервала) (минимум-максимум), с учётом различного времени контроля, использовалась однофакторная и многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression) [18]. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

В изучаемой популяции высокий уровень стресса на работе был у 29,5% мужчин и 31,6% женщин,

Таблица 5

## Стресс на работе у населения 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)

Возраст	25–34				35–44				45–54				55–64				25–64						
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж				
	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%			
Стресс в семье																							
Низкий	28	17,8	22	17,5	25	16,4	22	18,2	32	26,4	30	20,4	38	27,1	20	14,8	123	21,6	94	17,8			
Средний	84	53,5	66	52,4	82	53,9	57	47,1	55	45,5	76	51,7	58	41,4	69	51,1	279	48,9	268	50,7			
Высокий	45	28,7	38	30,2	45	29,6	42	34,7	34	28,1	41	27,9	44	31,4	46	34,1	168	29,5	167	31,6			
Итого	157	100	126	100	152	100	121	100	121	100	147	100	140	100	135	100	570	100	529	100			
				$\chi^2=0,076$ $\nu=2$ ; $p=0,963$				$\chi^2=1,288$ $\nu=2$ ; $p=0,525$				$\chi^2=1,577$ $\nu=2$ ; $p=0,455$				$\chi^2=6,495$ $\nu=2$ ; $p=0,039$				$\chi^2=2,574$ $\nu=2$ ; $p=0,276$			

Таблица 6

## Стресс на работе и семейное положение у населения 25–64 лет (III скрининг)

Стресс на работе	Семейное положение																		
	Никогда не был женат/замужем				Женат/замужем				Разведён (а)				Вдовец (а)						
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж				
	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%			
Низкий	7	21,2	7	22,6	83	20,4	70	17,4	6	21,4	11	20,4	4	50	6	15			
Средний	14	42,4	16	51,6	197	48,4	206	51,1	14	50	27	50	2	25	19	47,5			
Высокий	12	36,4	8	25,8	127	31,2	127	31,5	8	28,6	16	29,6	2	25	15	37,5			
Итого	33	100	31	100	407	100	403	100	28	100	54	100	8	100	40	100			
				$\chi^2=0,872$ $df=2$ ; $p=0,647$				$\chi^2=1,286$ $df=2$ ; $p=0,526$				$\chi^2=0,017$ $df=2$ ; $p=0,992$				$\chi^2=4,986$ $df=2$ ; $p=0,083$			

Таблица 7

## Стресс на работе и уровень образования у населения 25–64 лет (III скрининг)

Стресс на работе	Уровень образования																		
	Высшее				Незаконченное высшее/средне-специальное				Среднее				Незаконченное среднее/начальное						
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж				
	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%			
Низкий	27	19,4	24	16,6	25	19,4	28	17,1	22	22	31	24,8	26	24,1	10	11,1			
Средний	69	49,6	75	51,7	66	51,2	83	50,6	39	39	56	44,8	53	49,1	50	55,6			
Высокий	43	30,9	46	31,7	38	29,5	53	32,3	39	39	38	30,4	29	26,9	30	33,3			
Итого	139	100	145	100	129	100	164	100	100	100	125	100	108	100	90	100			
				$\chi^2=0,401$ $df=2$ ; $p=0,818$				$\chi^2=0,407$ $df=2$ ; $p=0,816$				$\chi^2=1,828$ $df=2$ ; $p=0,401$				$\chi^2=5,626$ $df=2$ ; $p=0,06$			

средний уровень — у 48,9% мужчин и 50,7% женщин ( $\chi^2=2,574$   $\nu=2$ ;  $p=0,276$ ). Среди лиц старшей возрастной группы 55–64 лет наблюдались достоверно наибольшие уровни высокого стресса среди мужчин (31,4%) и женщин (34,1%) ( $\chi^2=6,495$   $\nu=2$ ;  $p=0,039$ ) (табл. 5).

Не было найдено различий по уровню стресса на работе, в зависимости от семейного положения, между мужчинами и женщинами (табл. 6).

Аналогично не найдено различий между мужчинами и женщинами по уровню стресса на работе в зависимости от уровня образования (табл. 7).

В таблице 8 представлено сравнение уровня стресса на работе в зависимости от профессиональной принадлежности. Установлено увеличение уровня высокого стресса на рабочем месте у мужчин — рабочих, занимающихся физическим трудом

(34,7%), в сравнении с женщинами в этой группе (17,7%) ( $\chi^2=7,755$   $df=2$ ;  $p=0,021$ ).

Однофакторный регрессионный анализ показал увеличение риска возникновения АГ за 16-летний период среди лиц, испытывающих стресс на работе, у мужчин в 1,4 (95% ДИ 1,021–5,491;  $p<0,05$ ) раз, а у женщин в 1,27 (95% ДИ 1,018–1,6;  $p<0,034$ ) раз (табл. 9).

Многофакторное моделирование с включением в математическую модель социальных параметров и возраста показало достоверное увеличение РР АГ только у женщин, испытывающих стресс на работе, в 1,166 (95% ДИ 0,917–1,482;  $p<0,021$ ); у мужчин наблюдалась тенденция увеличения РР АГ в 1,5 (95% ДИ 0,5–3,9;  $p>0,05$ ) раз. В группах, отличающихся по семейному положению, напротив, наиболее высокий РР АГ был у овдовевших

Таблица 8

## Стресс на работе и профессиональный уровень у населения 25–64 лет (III скрининг)

СР	Профессиональный уровень*																											
	РВЗ				РСЗ				Рук.				ИТР				РТФТ				РСФТ				РЛФТ			
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж	
	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%	Н	%
Н	3	12,5	2	50	10	22,7	8	22,9	10	23,8	19	43,2	13	19,7	27	31	21	19,6	2	22,2	26	22	27	34,2	4	28,6	23	28,8
С	10	41,7	1	25	26	59,1	18	51,4	20	47,6	19	43,2	30	45,5	46	52,9	53	49,5	4	44,4	51	43,2	38	48,1	7	50	39	48,8
В	11	45,8	1	25	8	18,2	9	25,7	12	28,6	6	13,6	23	34,8	14	16,1	33	30,8	3	33,3	41	34,7	14	17,7	3	21,4	18	22,5
<b>Итого</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>107</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>118</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>
	$\chi^2=3,129$ df= 2; p=0,19				$\chi^2= 0,72$ df= 2; p=0,698				$\chi^2= 4,775$ df=2; p=0,092				$\chi^2=7,721$ df=2; p=0,021				$\chi^2=0,089$ df= 2; p=0,957				$\chi^2=7,755$ df=2; p=0,021				$\chi^2= 0,01$ df= 2; p=0,995			

## \*Примечание.

СР — стресс на работе

Н — низкий

С — средний

В — высокий

РВЗ — руководители высшего звена

РСЗ — руководители среднего звена

Рук. — руководители

ИТР — инженерно-технические работники

РТФТ — рабочие тяжелого физического труда

РСФТ — рабочие среднего физического труда

РЛФТ — рабочие легкого физического труда

Таблица 9

## Стресс на работе и риск развития АГ в открытой популяции населения 25–64 лет (однофакторный регрессионный анализ Кокса)

Период	Пол	Мужской				Женский				
		Возрастная группа	р	РР	95% CI для РР		р	РР	95% CI для РР	
					Нижняя	Верхняя			Нижняя	Верхняя
16 лет	25–64	0,05	1,4	1,021	5,491	0,034	1,276	1,018	1,6	

Таблица 10

## Стресс на работе и риск развития АГ у населения 25–64 лет за 16 лет (многофакторный регрессионный анализ Кокса)

Пол	Референсная группа	Группа риска	Мужской				Женский			
			р	РР	95% ДИ для РР		р	РР	95% ДИ для РР	
					нижняя	верхняя			нижняя	верхняя
	Нет стресса	Стресс на работе	0,3	1,5	0,5	3,9	0,021	1,166	0,917	1,482
Женат/ замужем		Никогда не был (а) женат/замужем	0,09	2,4	0,5	11	0,568	1,163	0,692	1,955
		Разведен (а)	0,1	1,7	0,06	9	0,134	1,581	0,868	2,880
		Вдовец (а)	0,01	2,5	1,4	14	0,647	1,176	0,587	2,357
Высшее образование		н/высшее-средне специальное образование	0,8	1,1	0,3	4,2	0,106	1,319	0,943	1,844
		Среднее образование	0,7	0,7	0,1	3,9	0,780	1,056	0,718	1,554
		н/среднее — начальное образование	0,5	0,6	0,1	2,5	0,062	1,543	0,979	2,433
Рук. и ИТР		Рабочие специальности	0,8	1,4	0,04	15	0,998	1,002	0,239	4,202
		35–44 лет	0,08	1,4	0,9	13	0,003	1,699	1,204	2,399
		45–54 лет	0,2	1,7	0,02	3,4	0,0001	2,472	1,737	3,518
		55–64 лет	0,1	1,9	0,01	4	0,0001	2,694	1,556	4,666

мужчин, испытывающих стресс на работе РР =2,5 (95% ДИ 1,4–14; p<0,01). Не было найдено статистически значимых различий РР АГ, среди мужчин и женщин, испытывающих стрессовые ситуации на работе, в группах, отличающихся по уровню образования и профессиональному уровню. При сравнении группы 25–34 лет, с оставшимися тремя возрастными группами, установлено, что РР АГ, среди женщин со стрессом на работе, был выше в группе 35–44 лет в 1,699 (95% ДИ 1,204–2,399; p<0,003)

раз; в группе 45–54 лет в 2,472 (95% ДИ 1,737–3,518; p<0,0001) раз и в группе 55–64 лет в 2,694 (95% ДИ 1,556–4,666; p<0,0001) раз. Мы не выявили достоверных различий по РР АГ среди мужчин разных возрастных групп, испытывающих стресс на рабочем месте (табл. 10).

## Обсуждение

Этиология ССЗ, в том числе АГ, является многофакторной, обуславливающейся генетическими,

биологическими и психосоциальными факторами. Общеизвестно, что условия труда, пол и возраст могут быть связаны с развитием АГ. Кроме того, имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что психологические переменные, в том числе стресс на рабочем месте, могут быть связаны с развитием АГ в разной степени среди мужчин и женщин [19].

В исследуемой нами популяции лиц трудоспособного возраста (25–64 лет), уровень стресса на работе, оказался весьма распространён — почти  $\frac{1}{3}$  мужчин и женщин, испытывали высокий уровень стресса на рабочем месте, причем мужчины и женщины чаще испытывали стресс на рабочем месте в старшей возрастной группе 55–64 лет. Найдено, что увеличение уровня высокого стресса на рабочем месте наблюдалось среди лиц, занимающихся физическим трудом средней степени тяжести у мужчин больше, чем у женщин. Это свидетельствует о том, что стрессу на рабочем месте больше подвержены «синие воротнички» в сравнении с группами «белых воротничков» [13].

Рассматривая риск возникновения АГ среди лиц, испытывающих стресс на рабочем месте, можно отметить незначительные отличия в риске между мужчинами  $PP=1,4$  и женщинами  $PP=1,27$  за 16-летний период наблюдения. Включения в Кокс-регрессионную модель семейного положения, уровня образования, профессионального статуса и возраста, наряду со стрессом на работе, показало увеличение риска АГ только у женщин  $PP=1,16$ , а также среди овдовевших мужчин  $PP=2,5$  и во всех возрастных группах 35–44 лет ( $PP=1,69$ ) 45–54 лет ( $PP=2,47$ ) и 55–64 лет ( $PP=2,64$ ) среди женщин.

Наше исследование во многом перекликается с когортным исследованием, проведенным Wiernik et al. 2013 [20], включающим 122 816 лиц (84 994 мужчин), и в котором было обнаружено, что для женщин с относительно низким профессиональ-

ным статусом, профессиональный стресс является потенциальным фактором риска развития гипертонии. Кроме того, эффекты стресса изучались в дополнительных областях, таких как брак и низкий социально-экономический статус, сообщалось об ассоциации между этими типами риска и результатами повышенного АД. Кроме того, стресс на работе был идентифицирован как независимый фактор риска гипертонии [13,20].

## Выводы

1. Установлено, что высокий уровень стресса на работе был у 29,5% мужчин и 31,6% женщин ( $\chi^2=2,574$   $u=2$ ;  $p=0,276$ ). В старшей возрастной группе (55–64 лет) наблюдались наибольшие уровни высокого стресса среди мужчин и женщин (31,4%; 34,1% соответственно).

2. Найдено увеличение уровня высокого стресса на рабочем месте у мужчин — рабочих, занимающихся физическим трудом средней тяжести (34,7%), в сравнении с женщинами этой же категории (17,7%) ( $\chi^2=7,755$   $df=2$ ;  $p=0,021$ ). Отсутствуют различия по уровню стресса на работе в зависимости от семейного положения и от уровня образования.

3. Показано в однофакторном регрессионном анализе увеличение  $PP$  АГ за 16-летний период среди лиц, испытывающих стресс на работе, у мужчин в 1,4 раз, а у женщин в 1,27.

4. Многофакторное моделирование установило увеличение  $PP$  АГ: у женщин, испытывающих стресс на работе ( $PP=1,166$ ); среди овдовевших мужчин ( $PP=2,5$ ) и среди женщин 35–44 лет ( $PP=1,699$ ); 45–54 лет ( $PP=2,472$ ) и 55–64 лет ( $PP=2,694$ ).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа выполнена в рамках бюджетной темы ГЗ № 0324–2018–0002, Рег. № АААА–А17–117112850280–2

## Литература/References

1. World Health Organization (WHO) [2017] World Health Organization (WHO) Stress at the workplace. [8 March 2017]; 2017. Geneva: World Health Organization. [http://www.who.int/occupational\\_health/topics/stressatwp/en/](http://www.who.int/occupational_health/topics/stressatwp/en/)
2. European Union & European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (1997) [Working conditions in the European Union] Luxembourg: EUR-OP; 1997.
3. Fishta A., Backé E.M. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. International Archives of Occupational and Environmental Health. 2015;88:997–1014. doi: 10.1007/s00420-015-1019-0
4. Feyer A. M., Herbison P., Williamson A. M. et al. The role of physical and psychological factors in occupational low back pain: a prospective cohort study. Occupational and Environmental Medicine. 2000;57:116–120. doi: 10.1136/oem.57.2.116
5. Harvey S. B., Modini M., Joyce S. et al. Can work make you mentally ill? A systematic meta-review of work-related risk

- factors for common mental health problems. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017;74:301–310. doi: 10.1136/oemed-2016-104015
6. Kompier M.A.J., Taris T.W., Van Veldhoven M. Tossing and turning–insomnia in relation to occupational stress, rumination, fatigue, and well-being. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2012;38:238–246. doi: 10.5271/sjweh.3263
  7. Rahman H.A., Abdul-Mumin K., Naing L. A study into psychosocial factors as predictors of work-related fatigue. *British Journal of Nursing*. 2016;25:757–763. doi: 10.12968/bjon.2016.25.13.757
  8. Kompier M.A.J., Taris T.W., Van Veldhoven M. Tossing and turning–insomnia in relation to occupational stress, rumination, fatigue, and well-being. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2012;38:238–246. doi: 10.5271/sjweh.3263
  9. Colell E., Sánchez-Niubò A., Benavides F.G. et al. Work-related stress factors associated with problem drinking: a study of the Spanish working population. *American Journal of Industrial Medicine*. 2014;57:837–846. doi: 10.1002/ajim.22333
  10. Williamson A.M. Managing stress in the workplace: Part II—The scientific basis (knowledge base) for the guide. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 1994;14:171–196. doi: 10.1016/0169-8141(94)90014-0
  11. Hassard J., Teoh K., Cox T., et al. Calculating the costs of work-related stress and psychosocial risks: literature review. Publications Office; Luxembourg: 2014.
  12. Hassard J., Teoh K.R.H., Visockaite G., et al. The cost of work-related stress to society: a systematic review. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2017 doi: 10.1037/ocp0000069. Epub ahead of print Mar 30 2017.
  13. Chandola T., Britton A., Brunner E., et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*. 2008 Mar; 29 (5): 640–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm584. Epub 2008 Jan 23.
  14. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9 (6): 360–370. doi:10.1038/nrcardio.2012.45.
  15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki. 2003. 237 p.
  16. Byuyul A, TsYofel P SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО "DiaSoftYuP", 2015. p.608. Russian: [Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «DiaSoftЮП», 2015. с. 608].
  17. Glants C. Biomedical statistics. Transl. From eng. M.: Praktika; 1998. 459 с.
  18. Cox D.R. "Regression Models and Life Tables". *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 1972; 34:187–220.
  19. Gilbert-Quimet M., Brisson C., Vézina M. et al. Repeated exposure to effort-reward imbalance, increased blood pressure, and hypertension incidence among white-collar workers: effort-reward imbalance and blood pressure. *J Psychosom Res*. 2012;72:26–32.
  20. Wiernik E., Pannier B., Czernichow S. et al. Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: Evidence from the IPC cohort study. *Hypertension*. 2013;61:571–577. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00302

# Определение сердечно-сосудистого риска в когорте больных артериальной гипертонией в Узбекистане

**Б. У. Марданов<sup>1</sup>, У. К. Камилова<sup>2</sup>, А. Д. Деев<sup>1</sup>, М. Н. Мамедов<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан.

## Авторы

**Марданов Баходир Умаркулович\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

**Камилова Умида Кабировна**, доктор медицинских наук, профессор, АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан.

**Деев Александр Дмитриевич**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

**Мамедов Мехман Ниязиевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

**Цель.** Определение сердечно-сосудистого риска в узбекской когорте мужчин и женщин с артериальной гипертензией (АГ) по результатам многоцентрового исследования.

**Материалы и методы.** В одномоментное клиническое когортное исследование были включены 582 мужчин и женщин с АГ 1–3 степени без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 30–59 лет из трех крупных городов Узбекистана (Самарканда, Ферганы и Ургенча). Пациенты были анкетированы с оценкой демографических, социальных, поведенческих особенностей и факторов риска, а также клинического статуса и проводимой терапии. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивался по европейской шкале SCORE.

**Результаты.** Выявлена высокая частота курения среди мужчин, что составляет в среднем 70 %, тогда как среди женщин этот показатель не превышает 2 %. До 15 % мужчин употребляют алкоголь в умеренных количествах. Наблюдается тенденция более высоких цифр артериального давления среди мужчин по сравнению с женщинами, страдающими АГ. Более 60 % пациентов с АГ на момент обследования имеют ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка. Окружность талии среди женщин оказалась на 25 % выше пороговых значений, а среди мужчин этот показатель превысил норму на 5–11 % в зависимости от региона. Средние показатели уровня общего холестерина во всех группах превышает норму в среднем на 10 %,

также отмечается наличие гипергликемии не менее, чем у 15% когорты. Высокий риск обнаружен в среднем у 30% лиц, включенных в исследование. Среди женщин очень высокий сердечно-сосудистый риск выявлен в 11–13% случаев, в то же время у мужчин его частота несколько выше.

**Заключение.** Каждый второй мужчина и женщина с АГ в различных регионах Узбекистана имеет высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено выраженностью как АГ и поражений органов-мишеней, так и других факторов риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, когорта, факторы риска, сердечно-сосудистый риск.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 04.12.2019 г.

Принята: 25.02.2020 г.

## Cardiovascular risk assessment in a cohort of patients with arterial hypertension in Uzbekistan

B.U. Mardanov<sup>1</sup>, U.K. Kamilova<sup>2</sup>, A.D. Deev<sup>1</sup>, M.N. Mamedov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

### Authors

**Mardanov U. Bakhodir**, M.D., PhD., senior researcher of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious diseases of the Department of Comorbidities Prevention of National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Kamilova K. Umida**, M.D., PhD., doctor of sciences, deputy director for Research of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

**Mamedov N. Mehman**, M.D., PhD., Head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious diseases of the Department of Comorbidities Prevention of National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Deev D. Alexander**, M.D., PhD., Head of Biostatistics Laboratory of National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

### Objective

To assess cardiovascular risk in a cohort of men and women with arterial hypertension (AH) in a multicenter study in Uzbekistan.

### Materials and methods

We conducted a simultaneous cohort study that included 582 men and women aged 30–59 years from 3 major Uzbekistan cities (Samarkand, Fergana and Urgench) with stage 1–3 AH and without verified cardiovascular diseases. Patients were asked to complete a questionnaire in order to assess demographic, social, behavioral characteristics and risk factors, as well as clinical status and therapy. Cardiovascular risk was assessed with the European SCORE scale.

### Results

The prevalence of smoking was significantly higher in men (70%) compared with women (2%). 15% of men consumed moderate amounts of alcohol. Men tended to have higher arterial pressure readings compared with women. More than 60% of patients with AH had ECG features consistent with left ventricular hypertrophy. Waist circumference exceeded the threshold by 25% in women and by 5–11% in men depending on the region. Mean cholesterol levels exceeded normal limits by 10% on average and hyperlipidemia was identified in at least 15% of the participants. High risk was identified in 30% of participants. A very high risk of cardiovascular disease was identified in 11–13% of women and in an even higher percentage in men.

### Conclusion

Every second man and woman with AH in Uzbekistan are at a high and very high risk of cardiovascular complications. This fact can be explained by AH severity, end-organ damage and other risk factors.

**Key words:** arterial hypertension, cohort, risk factors, cardiovascular risk.

**Conflict of interest:** none declared.



## Список сокращений

АГ — артериальная гипертония  
АД — артериальное давление  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка  
ДАД — диастолическое артериальное давление  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
ОТ — окружность талии  
САД — систолическое артериальное давление

СНГ — Содружество независимых государств  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ФР — факторы риска  
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания  
ХС — холестерин  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКГ — электрокардиограмма

## Введение

В XXI веке в странах Восточной Европы и СНГ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин потери трудоспособности и фатальных осложнений взрослого населения. В то же время, в Западной Европе частота ССЗ заметно сократилась, что является результатом применения высоких технологий и профилактических программ [1]. Однако, необходимо отметить, что высокотехнологическая медицинская помощь скорее влияет на прогноз, нежели на заболеваемость. Следовательно, роль первичной профилактики трудно переоценить в снижении заболеваемости. Первичная профилактика в первую очередь подразумевает выявление факторов риска (ФР) и их своевременную коррекцию. Несмотря на большое число данных нарушений, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделила 7 значимых ФР в развитии ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В реальной клинической практике отмечается частое сочетание ФР, что в совокупности увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

Артериальная гипертония (АГ) является одним из распространенных заболеваний во взрослой популяции, а так же одной из главных причин развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда (ИМ). На протяжении десятилетий проводились многочисленные исследования по эффективному лечению гипертонии и предотвращения риска развития сердечно-сосудистых катастроф [3]. Прежде всего, гипертония является мишенью для выявления и других нарушений, ведь конечный прогноз определяется не только выраженностью одного заболевания, но и возможным сочетанием с другими ФР. Это и определяет значимость суммарных шкал для прогноза тех или иных осложнений.

В 2014 году в Узбекистане при поддержке международных организаций было проведено нацио-

нальное исследование по определению распространенности ФР ХНИЗ среди лиц трудоспособного возраста, в котором была выявлена следующая картина [4]:

- ♦ 37% — избыточное потребление поваренной соли;
- ♦ 16,4% — низкая физическая активность;
- ♦ 20,2% — избыточный вес тела;
- ♦ 33,9% — повышенное АД.

Безусловно, изучение клинических особенностей гипертонии, дополнительных ФР, поражение органов-мишеней и ассоциированных заболеваний позволяет разработать коррекцию атрибутивного риска развития осложнений. Согласно последним европейским рекомендациям в снижении осложнений играет важную роль не только достижение целевых уровней АД, которые были рассмотрены в зависимости от клинического статуса и возраста пациентов, но и коррекция дополнительных нарушений и ФР [5]. С этой точки зрения проведение клинических исследований для оценки сердечно-сосудистого и дополнительных ФР с учетом гендерных особенностей представляется актуальным.

## Цель исследования

Определение сердечно-сосудистого риска в узбекской когорте мужчин и женщин с АГ по результатам многоцентрового исследования.

## Материалы и методы

В одномоментное клиническое когортное исследование были включены 582 мужчин и женщин с АГ 1–3 степени без верифицированных ССЗ в возрасте 30–59 лет из трех крупных городов Узбекистана (Самарканда, Фергана и Ургенча). Исследование проведено в рамках договора между ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России и Институтом терапии Узбекистана, заключенного в 2017 году.

**Критерии включения.** В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 30 до 59 лет с АГ 1–3 степени по классификации Европейского общества АГ [11], с наличием сердечно-сосудистых ФР и соматических заболеваний и без них.

**Критериями исключения являлись:** возраст старше 59 лет; наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН); стенокардия напряжения; пороки сердца и сосудов; мозговой инсульт любого генеза и инфаркт ИМ в анамнезе; атеросклероз периферических сосудов; почечная и печеночная недостаточности; дыхательная недостаточность; онкологические заболевания (3–4 степени); коллагенозы; эндогенные психические заболевания; двусторонний стеноз почечных артерий; алкогольная или наркотическая зависимость.

Клинические и инструментальные методы исследования включали **стандартное анкетирование** по русифицированной (азербайджанской) версии опросника ARIC: возраст, семейное положение, образование, социальный статус, наследственная отягощенность, курение, потребление алкоголя, течение АГ, проводимая терапия и сопутствующие соматические заболевания [6].

*К курящим* относились лица, выкуривавшие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. Статус курения оценивался следующим образом: никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время. *Статус потребления алкоголя* оценивался по следующим критериям: никогда не употребляли алкоголь в течение последнего года, а также для мужчин: мало и умеренно (до 168 мл этанола в неделю); для женщин — мало и умеренно (до 84 г этанола в неделю).

*Измерение АД* механическим тонометром с точностью до 2 мм рт.ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя в покое. Систолическое артериальное давление (САД) фиксировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое артериальное давление (ДАД) при исчезновении тонов Короткова (V фаза). Для анализа использовалась средняя величина двух измерений. В анкету вносились данные о частоте сердечных сокращений (ЧСС) за одну минуту. *Антропометрические параметры:* измерение роста с точностью до 0,5 см; измерение массы тела с точностью до 0,1 кг; расчет индекса массы тела (ИМТ, индекса Кетле), как отношение массы тела в кг к квадрату роста в м; измерение объема талии с точностью до 0,5 см.

*Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)* в 12 стандартных отведениях, в положении лежа (были использованы стандартизованные стационарные аппараты). Для диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) использовались ЭКГ-критерии: критерий Соколова-Лайона и Корнельский вольтажный индекс.

*Биохимические методы исследования* — забор крови из локтевой вены производился утром натощак после 12-часового голодания с минимальной венозной окклюзией (давление под жгутом не > 90 мм рт.ст.) Сыворотку получали центрифугированием в течение 10 минут при 3000–3500 об./мин. Содержание общего холестерина (ХС) (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на стандартизованных автоанализаторах фотоколориметрическим методом. Уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови определяли натощак при помощи стандартизованных анализаторов гексокиназным методом.

*Оценка сердечно-сосудистого риска.* У каждого пациента определялся уровень риска развития осложнений ССЗ в течение 10 лет по европейской шкале SCORE. Градация суммарного показателя сердечно-сосудистого риска представлена следующим образом: низкий риск — <1%, умеренный риск — 1–5%, высокий риск — 6–9%, очень высокий риск — 10–14% [7].

*Статистический анализ.* Ввод данных в региональных исследовательских центрах производился в системе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществлялся программой SAS (Statistical Analysis System) сотрудниками ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России» (Москва). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии значимости:  $\chi^2$  и t-тест Стьюдента (двухвыборочный).

## Результаты исследования и их обсуждение

Главной задачей исследования являлось определение сердечно-сосудистого риска и частоты/особенностей других ФР среди мужчин и женщин трудоспособного возраста, страдающих АГ. Подобное многоцентровое исследование в Узбекистане проводилось впервые. В анализ были включены три

Таблица 1

## Характеристика социально-демографических показателей когорты лиц с АГ из трех городов Узбекистана

Показатель	Самарканд		Итого n=200	Фергана		Итого n=179	Ургенч		Итого n=203
	Жен, n=84	Муж, n=116		Жен, n=97	Муж, n=82		Жен, n=91	Муж, n=112	
Возраст, лет	51,1±6,6	52,4±7,2		50,8±7,4	52,1±9,4		49,6±7,4	53,1±6,8	
Семейное положение, n (%)									
• в браке	76 (90,5)	115 (99)	191	89 (92)	80 (97,5)	169	76 (83,5)*	108 (96,4)	184
• разведены	5 (6)	—	5	2 (2)	—	2	8 (8,8)	3 (2,7)	11
• вдовы (цы)	3 (3,5)	1 (1)	4	6 (6)	2 (2,5)	8	7 (7,7)	1 (0,9)	8
Высшее образование, n (%)	28 (33)	44 (38)	72	26 (27)	33 (40) *	59	19 (20,8)	26 (23)	45
Занятость, n (%)	46 (53)	90 (77,5) ***	136	41 (42)	54 (66) **	95	28 (30,7)	70 (62,5) ***	98
Курение, n (%)	2 (2,3)	92 (79) ***	94	0	56 (68) ***	56	1 (1)	80 (71) ***	81
Потребление алкоголя (группы по Ю.П. Лисицину), n (%)		***			***			***	
— 1 группа	61 (70)	55 (47)	116	81 (83,5)	32 (39)	113	64 (70,3)	32 (28,5)	96
— 2 группа	21 (24)	51 (44)	72	16 (16,5)	46 (56)	62	27 (22)	66 (59)	93
— 3 группа	2 (2,3)	10 (9)	12	0	4 (5)	4	0	14 (12,5)	14

## Примечание 1.

1-я группа — не употребляющие алкогольные напитки.

2-я группа — потребляющие алкогольные напитки редко (по праздникам и семейным торжествам), в среднем не чаще одного раза в месяц, в небольших количествах (несколько рюмок вина или крепких алкогольных напитков).

3-я группа — умеренно употребляющие алкогольные напитки (1–3 раза в месяц, но не чаще 1 раза в неделю), в небольших количествах в случаях, социально оправданных (праздники, семейные традиции, встречи с друзьями), не допускают асоциальных действий.

Примечание 2. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различия между группами сравнения.

разных региона страны, что позволяет оценивать также локальные особенности широкого спектра ФР. Ранее нами было проведено аналогичное исследование в Азербайджане, что позволило расставить приоритеты первичной профилактики ССЗ среди лиц с АГ.

Анализ социально-демографических показателей анализируемой когорты продемонстрировал, что абсолютное большинство пациентов с АГ состоят в браке (в среднем более 90% случаев) (табл. 1). Число лиц с АГ и высшим образованием составляет меньше чем 40%. Занятость мужчин во всех регионах на 50–70% выше по сравнению с женщинами. Женщины в основном занимаются домашним хозяйством. Обращает внимание высокая частота курения среди мужчин, что составляет в среднем 70%, тогда как среди женщин этот показатель не превышает 2%. Также большинство

женщин не употребляет алкоголь. В Самарканде и Фергане число мужчин, не употребляющих и редко употребляющих алкоголь оказалось сопоставимо, а в Ургенче картина несколько отличается: около 60% употребляют алкоголь редко и 13% — в умеренных количествах.

Во всех анализируемых группах пациентов с АГ средние показатели САД и ДАД, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию (при этом 30% когорты вовсе не получает никакой терапии), выше, чем целевые уровни (табл. 2). В целом, отслеживается тенденция более высоких цифр АД среди мужчин по сравнению с женщинами, страдающих АГ. Свыше 60% пациентов с АГ на момент обследования имеют ЭКГ признаки ГЛЖ, что безусловно является неблагоприятным прогностическим фактором [8]. ГЛЖ наиболее часто встречается среди мужчин с АГ из Ферганы и Ургенча.

Таблица 2

## Показатели ЭКГ и центральной гемодинамики мужчин и женщин с АГ в трех городах Узбекистана

Показатель	Самарканд		Фергана		Ургенч, Хива	
	Женщины, n=84	Мужчины, n=116	Женщины, n=97	Мужчины, n=82	Женщины, n=91	Мужчины, n=112
САД, мм рт.ст.	153,5±21,6	157,5±19,8	154,8±19,4	156,4±17,6	154,9±20,8	159±18,6
ДАД, мм рт.ст.	95,8±9,5	97,3±10,2	91,2±10,4	90,8±9,5	92,6±10,2	94,7±8,2
ЧСС, ударов в минуту	77,9±11,3	74,9±10,4	74,6±12,1	72,8±3,2	78,6±12,4	76,8±1,21
ЭКГ признаки ГЛЖ, n (%)	64 (73,5)	84 (72,4)	59 (61)	76 (92,6) *	59 (65)	79 (87)

Примечание. \* $p < 0,001$  – достоверность различия между группами сравнения.

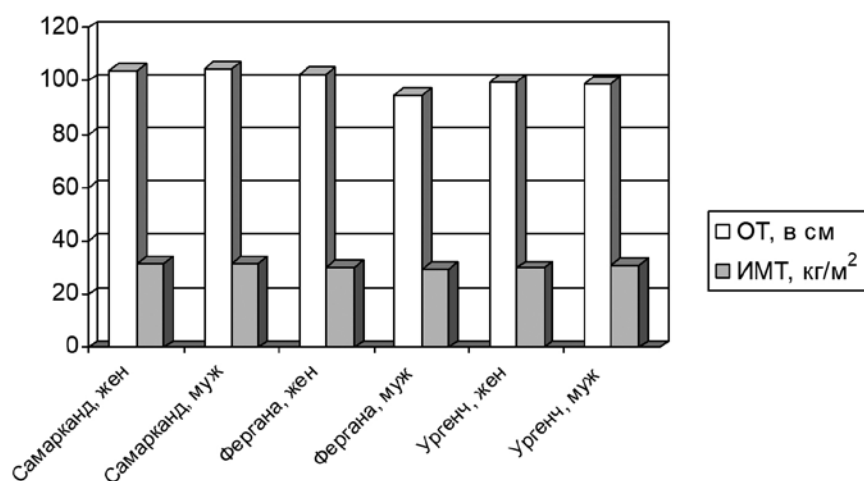


Рис. 1. Антропометрическая характеристика пациентов с АГ

В Узбекистане отмечается высокая частота распространенности ожирения и избыточной массы тела среди лиц трудоспособного возраста [4]. У пациентов с АГ также отслеживаются повышенные значения данных антропометрических параметров (рис. 1). В частности, окружность талии (ОТ) среди женщин оказалась на 25% выше пороговых значений, а среди мужчин этот показатель превышает норму на 5–11% в зависимости от региона. Аналогичная тенденция отмечается и по ИМТ, что, как известно, отягощает течение основного заболевания. Эти показатели сопоставимы аналогичными антропометрическими параметрами азербайджанской когорты пациентов с АГ, что очевидно связано образом жизни и характером питания этих популяций [6].

В рамках исследования были анализированы два важных маркера ССЗ: уровни общего ХС и глюкозы в крови натощак. Средние показатели уровня общего ХС во всех группах превышают норму

в среднем на 10%, при этом наиболее высокий показатель обнаружен среди мужчин в городе Ургенч (табл. 3). Средние показатели глюкозы в венозной крови натощак свидетельствуют о наличии гипергликемии (предиабет и СД 2 типа) не менее, чем у 15% когорты. Это обусловлено частой встречаемостью ожирения, в частности абдоминального ожирения. В целом, по данным Всемирной федерации диабета Узбекистан также как и другие страны СНГ относится к региону высокого риска развития сахарного диабета [9,10].

Главной задачей исследования является определение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений по европейской шкале SCORE среди мужчин и женщин, страдающих АГ и сопутствующими ФР. Каждый второй пациент в когорте имеет умеренный сердечно-сосудистый риск (табл. 4). Высокий риск обнаружен в среднем около 30% случаев. Среди женщин очень высокий сердечно-сосудистый риск обнаружен в 11–13% случа-

Таблица 3

#### Биохимические маркеры ССЗ в трех городах Узбекистана

Показатель	Самарканд		Фергана		Ургенч	
	Женщины, n=84	Мужчины, n=116	Женщины, n=97	Мужчины, n=82	Женщины, n=91	Мужчины, n=112
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,2	5,5±1,1	5,3±1,5	5,4±1,1	5,26±1,2	5,84±1,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,17	5,6±1,3	5,7±1,2	5,5±1,24	5,3±1,21	5,6±1,4

Примечание. \* $p < 0,05$  — достоверность различия между группами сравнения.

Таблица 4

#### Уровень суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE в когорте пациентов с АГ

Показатель	Самарканд		Фергана		Ургенч, Хива	
	Жен, n=84	Муж, n=116	Жен, n=97	Муж, n=82	Жен, n=91	Муж, n=112
Умеренный риск, n (%)	36 (43)	49 (42)	39 (40)	38 (46)	37 (40,6)	43 (38,3)
Высокий риск, n (%)	24 (28)	35 (30)	25 (26)	24 (29)	31 (34)	34 (30)
Очень высокий риск, n (%)	10 (12)	20 (17)	11 (11,3)	15 (18,3)	12 (13)	26 (23,2) *

Примечание. \* $p < 0,05$  — достоверность различия между группами сравнения.

ев, в то же время у мужчин его частота несколько выше, что вероятно обусловлено курением, гемодинамическими показателями и уровнем общего ХС [11].

Необходимо отметить, что в азербайджанской когорте отслеживается аналогичная тенденция, а именно высокий риск в 2 раза чаще выявляется по сравнению с частотой очень высокого сердечно-сосудистого риска. В этих двух популяциях выявляются и гендерные различия. Очень высокий риск в узбекской когорте чаще выявляется среди мужчин, тогда как в Республике Азербайджан наблюдается противоположенная тенденция [6].

Таким образом, в когорте мужчин и женщин с АГ до 50% случаев определяется высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено как выраженностью, так и сочетанием основных ФР и неадекватным их контролем.

## Заключение

В узбекской когорте мужчин и женщин с АГ высокий сердечно-сосудистый риск выявляется

у каждого третьего, тогда как очень высокий риск определяется у каждого пятого пациента. При этом численность мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском на 30–50% больше по сравнению с женщинами. Обращают на себя внимание высокие средние показатели АД, ОТ и умеренное увеличение показателей общего ХС и гликемии. Гендерный анализ демонстрирует высокую частоту курения, выраженности АГ и других ФР среди мужчин.

С учетом актуальности сердечно-сосудистых осложнений среди лиц трудоспособного возраста Узбекистана необходимо проведение первичной профилактики среди лиц с ФР, в частности с АГ. Улучшение образовательного уровня пациентов с эффективным самоконтролем и многофакторная профилактика в совокупности могут снизить риск сердечно-сосудистых осложнений среди мужчин и женщин с АГ.

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

## Литература/References

1. Gyberg V., De Bacquer D., De Backer G., Jennings C. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14: 133–143.
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. and others. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2017; 16 (6): 5–56. Russian (Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16 (6): 5–56).
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension.* 2019 16 (1): 6–31. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31).
4. "Health systems strengthening (Health-3)" project of the Ministry of Health of Republic of Uzbekistan, World Bank and World Health Organization, 2015 г. "Prevalence of the noncommunicable diseases risk factors in Republic of Uzbekistan" (WHO STEPS, 2014). Report. Tashkent, Uzbekistan.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36 (10): 1953–2041.
6. Mamedov M.N., Deev A.D., Mehdiyev S.Kh. Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2018; 18: 3–12. Russian (Мамедов М.Н., Деев А.Д., Мехдиев С.Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2018; 18: 4–15]. doi: 10.15829/2311–1623–6–18)
7. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003.
8. Lehtonen A.O., Puukka P., Varis J. et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2016;34:959–966.

9. Sacks D.B. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34 (6); e61–e99.
10. Dedov D.D., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Clinical recommendations «Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes». *Diabetes*. 2017; 20 (1S): 1–112. Russian [Дедов Д. Д., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1S): 1–112.] DOI: 10.14341/DM20171S8]
11. Arnett D.K., Goodman R.A., Halperin J.L., Anderson J.L., Parekh A.K., Zoghbi W.A. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (17): 1851–56.

# Ассоциации распространенности метаболического синдрома и его компонентов с изменением семейного статуса у мужчин открытой городской популяции

**Е. В. Акимова, А. А. Гакова**

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

## Авторы

**Акимова Екатерина Викторовна\***, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.

**Гакова Анастасия Алексеевна**, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.

**Цель.** Определение ассоциации распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов с изменением семейного статуса у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

**Методы.** Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков г. Тюмени среди лиц мужского пола 25–64 лет с откликом 85,2%. Для оценки МС использованы критерии IDF (2005). Стресс в семье, в том числе по параметру изменения семейного положения в течение последних 12-ти месяцев, определялся по тестам анкеты ВОЗ «Знание и отношение к своему здоровью».

**Результаты.** Распространенность МС в тюменской популяции по критериям IDF для 3-х и более компонентов у мужчин 25–64 лет составила 15,0%. В открытой популяции г. Тюмени около 20% мужчин не имели стабильного семейного положения, столько же лиц не имели возможности отдохнуть дома, 1/3 часть мужчин была подвержена конфликтам в семье. В открытой городской популяции у мужчин трудоспособного возраста при высокой распространенности МС и его компонентов, а также значительном уровне стресса в семье в селективных группах лиц с наличием МС и его компонента — артериальной гипертензии по критериям IDF было определено более стабильное семейное положение.

**Заключение.** Следовательно, при формировании региональных профилактических программ в открытой популяции г. Тюмени и других среднеурбанизированных сибирских городах стандартизованную методологию и накопленную базу данных необходимо использовать для продолжения объективного мониторинга эпидемиологической ситуации в отноше-

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. 8-912-920-60-43. E-mail: akimovaev@infarkta.net

нии сердечно-сосудистых заболеваний и таких факторов хронического социального стресса, как социальная поддержка и семейный статус.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, мужская популяция, метаболический синдром, стресс в семье.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 27.12.2019 г.

Принята: 28.01.2020 г.

## Association of prevalence of metabolic syndrome and its components and marital status changes in men of an open urban population

E.V. Akimova, A.A. Gakova

Tyumen Cardiovascular Research Center, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

### Authors

**Akimova V. Ekaterina**, M.D., Ph.D., Head of the Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Laboratory of Tyumen Cardiovascular Research Center, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

**Gakova A. Anastasia**, researcher at the Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Laboratory of Tyumen Cardiovascular Research Center, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

### Objective

*To assess the association of prevalence of metabolic syndrome and its components and marital status changes in men of an open population in a moderately-urbanized Siberian city.*

#### *Materials and methods*

*We conducted a simultaneous epidemiological study of a representative sample formed from the electoral lists of Tyumen. The sample consisted of men aged 25–64 years, the response rate was 85,2%. We used IDF criteria (2005) to assess metabolic syndrome. We evaluated family stress including the stress from marital status changes during the last 12 months using the WHO questionnaire "Knowledge and Attitude towards Health".*

### Results

*Metabolic syndrome prevalence in Tyumen men aged 25–64 years was 15,0% (3 or more criteria per IDF). In an open Tyumen population 20% men lacked stable marital status, the same amount of men were not able to relax at home, and in 1/3 of men family conflicts were noted. In an open urban population of working age men with both a high prevalence of metabolic syndrome and high levels of family stress we identified certain groups with both metabolic syndrome and arterial hypertension (per IDF criteria) who on average had a more stable marital status.*

### Conclusion

*As such, when formulating regional preventive programs in the open population of the city of Tyumen and other moderately urbanized Siberian cities it is important to use standardized methodologies and accumulated data. This is necessary to achieve objective monitoring of the epidemiological situation in regards to cardiovascular disease and chronic stress factors such as availability of social care and marital status.*

**Keywords:** *Epidemiological study, male population, metabolic syndrome, family stress.*

**Conflict of interest:** none declared.

### Список сокращений

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АО — абдоминальное ожирение

МС — метаболический синдром



ОТ — окружность талии  
СП — стандартизованный по возрасту показатель  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды  
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

## Введение

По определению экспертов ВНОК, метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензией (АГ) [1]. Мета-анализ результатов широкомасштабных эпидемиологических исследований показал, что частота выявления МС в популяции взрослого населения составляет от 10% в Китае до 24% в США. Эксперты ВОЗ назвали МС пандемией XXI века и в ближайшие 25 лет прогнозируют увеличение темпов повышения заболеваемости МС на 50% [2]. В ходе Европейского проекта Botnia Study, проведенного в Финляндии и Швеции, продемонстрирована независимая прогностическая роль МС. Риск смерти в группе больных МС составил 1% по сравнению с 2,2% в группе контроля. Результаты Botnia Study показали, что МС является более существенным фактором риска, чем любой из его компонентов [3].

МС характеризуется полигенной предрасположенностью, которая сама по себе довольно редко вызывает проявление заболевания, если не присутствуют определенные внешние факторы, связанные с современной жизнью. В настоящее время в литературе вопрос о том, какие из факторов особенно важны для развития МС, является дискуссионным, причем интересы исследователей сосредоточены на психосоциальном и пищевом факторах [4–6]. Стресс влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии как непосредственно, так и через неправильные механизмы адаптации (курение, переизбыток, употребление алкоголя) [7–9]. Многие исследователи к группам населения с наиболее высоким уровнем стресса относят лиц, состоящих в разводе, пенсионеров и безработных [10, 11]. При МС имеет место и структурная адаптация сердечно-сосудистой системы, которая происходит под влиянием продолжительных нагрузок и нейроэндокринных трофических воздействий [2]. Безусловно, индивидуально варьирующиеся взаимодействия этих факторов часто усугубляются такими «неадаптивными» средствами устранения и смягчения эмоционального сдвига, как злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и

курение, к чему добавляется связанное со стрессом переизбыток вместе с недостатком физических упражнений [12, 13].

Таким образом, до последнего десятилетия XXI века характерен высокий интерес к проблеме МС, все компоненты которого относятся к конвенционным (установленным) факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Возрастание суммарного индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании его факторов обуславливает основную медико-социальную значимость МС. В то же время, впечатляющий материальный прогресс в современном обществе все еще не сбалансирован знанием о психобиологии, в результате чего представляется реальной ценой за нездоровье человека.

## Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось на репрезентативной выборке населения Центрального административного округа г. Тюмени. Выборка, сформированная методом «случайных чисел», составила 1000 мужчин в возрасте 25–64 лет (респонс 85,0%), по 250 человек в каждой возрастной декаде жизни: 25–34; 35–44; 45–54; 55–64 лет (рис. 1).

Для оценки МС использованы критерии МС IDF (2005)—АО: ОТ  $\geq$  94 см для мужчин европейской расы плюс 2 из следующих критериев: содержание ТГ  $\geq$  1,7 ммоль/л, содержание ХС ЛПВП  $<$  1,0 ммоль/л+гиполипидемическая терапия, АД  $\geq$  130/85 мм рт.ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия  $\geq$  5,6 ммоль/л или наличие СД типа 2.

Стресс в семье, в том числе по параметру изменения семейного положения в течение последних 12-ти месяцев, определялся по тестам анкеты ВОЗ «Знание и отношение к своему здоровью».

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ статистической обработки

Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев?

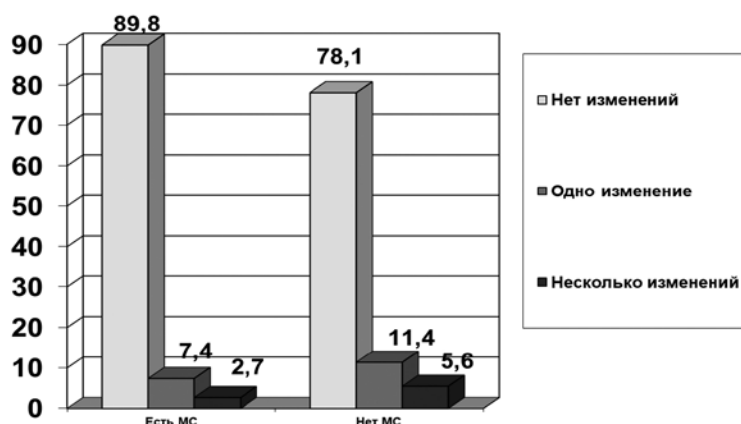


Рис. 1. Взаимосвязь распространенности МС с изменением семейного статуса в мужской популяции 25–64 лет

медицинской информации SPSS, Statistics 21.0. Результаты представлены как доля (в процентах) для категориальных переменных в четырех анализируемых десятилетиях жизни. Для проведения корректного сравнительного анализа с данными других эпидемиологических исследований проведена стандартизация показателей с использованием прямого метода стандартизации. При обработке полученных данных для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25–64 лет. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона с применением поправки Бонферрони. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми.

**Целью** работы явилось определение ассоциации распространенности МС и его компонентов с изменением семейного статуса у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

## Результаты

Распространенность МС в тюменской популяции по критериям IDF для трех и более компонентов МС у мужчин 25–64 лет составила 15,0% — стандартизованный по возрасту показатель (СП). Показатель существенно возрастал в пятом (10,0–19,8%,  $p < 0,001$ ) и шестом десятилетиях жизни (19,8–31,2%,  $p < 0,01$ ). Статистически значимые различия по распространенности МС с общепопуляционным показателем отмечались в трех десятилетиях жизни: 25–34 лет — 6,8–17,3%,  $p < 0,001$ ; 35–44 лет — 10,0–17,3%,  $p < 0,001$ ; 55–64 лет — 31,2–17,3%,  $p < 0,001$  (табл. 1).

Таблица 1

### Распространенность МС по критериям IDF у мужчин г. Тюмени 25–64 лет в возрастном аспекте

Возраст, лет	n	МС	
		абс.	%
25–34	177	12	6,8***
35–44	228	23	10,0***
45–54	231	46	***19,8
55–64	214	67	**31,2***
25–64	850	148	17,3
СП			15,0

**Примечание.** Звездочкой (\*) слева обозначены статистически значимые различия между двумя последующими возрастными группами, звездочкой [\*] справа — между возрастной группой и общей популяцией: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; n — число обследованных.

Вместе с тем, в открытой популяции 25–64 лет г. Тюмени около 20% мужчин не имели стабильного семейного положения, столько же лиц не имели возможности отдохнуть дома, 1/3 часть мужчин была подвержена конфликтам в семье.

У лиц с наличием МС было определено более стабильное семейное положение сравнительно с группой лиц без МС. Так, на вопрос: «Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев?», ответ «нет изменений» дали 89,8% лиц с МС, что было существенно больше количества аналогичных ответов в группе лиц без МС (78,1%,  $p < 0,05$ ), (рис. 1)

В таблице 2 показана взаимосвязь компонентов МС и стресса в семье в мужской популяции 25–64 лет. Так, у лиц с наличием и отсутствием компонентов МС в отношении категории «стресс в семье» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу тяжелой болезни или смерти близких в течение последних 12-ти

Таблица 2

## Стресс в семье и компоненты МС в мужской популяции 25–64 лет

Вопрос / отношение	Компоненты МС									
	АО n=390		АГ n=581		гиперГЛ n=162		ГТГ n=97		гипо-ХС ЛПВП n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 месяцев?										
1.1. Да	96/108	24,7/23,5	136/68	23,4/25,5	37/167	22,8/24,3	22/182	22,7/24,2	11/193	26,2/23,9
1.2. Нет	293/351	75,3/76,5	445/199	77,1/74,5	125/519	77,1/75,7	75/569	77,4/75,8	31/613	73,8/76,1
2. Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев (женится, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, другое)?										
2.1. Нет изменений	337/378	86,6/82,2	512/203	88,1/75,7***	137/578	84,6/84,1	86/629	88,7/83,6	35/680	83,3/84,3
2.2. Одно изменение	34/57	8,7/12,4	44/47	7,6/17,5***	14/77	8,6/11,2	7/84	7,2/11,2	6/85	14,3/10,5
2.3. Несколько	18/25	4,6/5,4	25/18	4,3/6,7	11/32	6,8/4,7	4/39	4,1/5,2	1/42	2,4/5,2
3. Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 месяцев?										
3.1. Не было	271/312	69,7/67,8	401/182	69,0/67,9	112/471	69,3/68,2	74/509	76,3/67,4	27/556	64,3/68,9
3.2. Был один	34/36	8,7/7,8	51/19	8,8/7,1	15/55	10,4/8,0	7/63	7,2/8,6	4/66	9,5/8,2
3.3. Несколько	70/94	18,0/20,4	107/57	18,4/21,3	31/133	17,8/19,8	14/150	14,4/20,1	10/154	23,8/19,1
3.4. Бывает часто	14/18	3,6/3,9	22/10	3,8/3,7	4/28	2,5/3,9	2/30	2,1/3,9	1/31	2,4/3,8
4. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?										
4.1. Да	68/110	17,4/24,0*	120/58	20,7/21,7	32/146	19,8/21,3	17/162	17,5/21,6	10/168	23,8/20,8
4.2. Нет	322/348	82,6/76,0*	461/209	79,3/78,3	130/540	80,2/78,7	80/589	82,5/78,4	32/638	76,2/79,2

**Примечание.** Звездочкой (\*) обозначены статистически значимые различия между показателями при наличии и отсутствии компонентов МС: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

месяцев, серьезных конфликтов в семье в течение последних 12-ти месяцев и отдыха дома. В то же время, у лиц с наличием АГ было определено более стабильное семейное положение сравнительно с группой лиц без АГ. На вопрос: «Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев?», ответ «нет изменений» дали 88,0% мужчин с наличием АГ, что было существенно больше количества аналогичных ответов в группе лиц без АГ (75,9%,  $p < 0,001$ ). Ответ на тот же вопрос: «одно изменение» дали 7,5% мужчин с наличием АГ, различия с числом аналогичных ответов в группе без АГ было статистически значимым (17,3%,  $p < 0,001$ ). У лиц с наличием и отсутствием других компонентов МС существенных различий в отношении изменения семейного положения за последние 12 месяцев не выявлялось.

## Обсуждение

Психосоциальная составляющая здоровья населения и ее влияние на риск возникновения ССЗ в последние два десятилетия занимает многих исследователей и постепенно выходит на первый план по значимости этой проблемы для медицинской науки. Этот вопрос относится к числу наиболее сложных, поскольку он связан с ключевыми аспектами жизни людей, условиями их труда, быта, образа жизни. Современное российское общество переживает процесс трансформации, который свя-

зан с формированием новой социальной структуры и беспрецедентным расслоением населения [7, 10]. Последствиями хронического социального стресса являются многочисленные заболевания, называемые болезнями адаптации или болезнями цивилизации, и с полной уверенностью к ним можно отнести МС [1, 4].

Существует множество возможных патогенетических цепочек, которые ведут от психосоциального стресса к повышению риска развития МС. Одна из них — это сформированный поведенческий паттерн, который способствует активации симпатической нервной системы и повышению в крови уровня катехоламинов, одним из основных кардиоваскулярных эффектов которых является увеличение артериального давления. Во многих исследованиях рассматривалась связь между стрессом и изменением уровня АД [6, 8, 12]. Другой возможный механизм связи между психосоциальными стрессорами и риском развития ССЗ и МС может быть реализован как через отдельные традиционные поведенческие факторы, такие как курение, физическая активность и употребление алкоголя, так и через социоэкономический статус в целом [9, 13].

В открытой популяции 25–64 лет г. Тюмени около 20% мужчин не имели стабильного семейного положения, столько же лиц не имели возможности отдохнуть дома, 1/3 часть мужчин была подвержена конфликтам в семье. При этом у мужчин 25–64 лет

с наличием МС, а также АГ, как компонента МС по критериям IDF было определено более стабильное семейное положение сравнительно с группой лиц без МС и с группой без АГ. Выявленная закономерность, на первый взгляд, вступает в противоречие с данными литературы, где в большинстве эпидемиологических исследований, проведенных с учетом социальных характеристик населения, в группах мужчин, не имеющих спутника жизни, установлен более высокий кардиоваскулярный риск [10]. Между тем, согласно данным наших предыдущих исследований на тюменской городской популяции, в зависимости от брачного статуса наиболее информированной о ФР ССЗ явилась группа мужчин, состоящих в браке, в этой же группе выявлена наибольшая ответственность за свое здоровье и готовность участвовать в профилактических программах [11]. Таким образом, более стабильное семейное положение у мужчин с уже имеющимся МС представляется обоснованным. По мнению многих исследователей, брак — это один из самых мощных защитных механизмов социальной поддержки. Напортив, вдовство и развод являются острыми жизненными событиями. Так, смертность от ССЗ среди разведенных и овдовевших мужчин, а также никогда не состоявших в браке, по данным научной литературы, была значительно выше, чем у женатых мужчин [3]. Следовательно, именно мужчины,

состоящие в браке, являются наиболее защищенной группой населения в отношении социальной поддержки, и в то же время, лица с наличием МС в социальной поддержке нуждаются больше, чем здоровые [9].

### Заключение

Таким образом, в открытой городской популяции у мужчин трудоспособного возраста при высокой распространенности МС и его компонентов, а также значительном уровне стресса в семье в селективных группах лиц с наличием МС и АГ по критериям IDF было определено более стабильное семейное положение. Следовательно, при формировании региональных профилактических программы в открытой популяции г. Тюмени и других среднеурбанизированных сибирских городах стандартизованную методологию и накопленную базу данных необходимо использовать для продолжения объективного мониторинга эпидемиологической ситуации в отношении ССЗ и таких факторов хронического социального стресса, как социальная поддержка и семейный статус.

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

### Литература/References

1. Akhmedzhanov N.M., Butrova S.A., Dedov I.I. et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Profilakticheskaya meditsina*. 2010;5:27–32. Russian [Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Профилактическая медицина*. 2010;5:27–32].
2. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet. Med.* 2003;20(9):693–702.
3. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683–689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683
4. Tokareva Z.N., Mamedov M.N., Deev A.D. et al. Prevalence and specific features of metabolic syndrome in urban adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(1):10–14. Russian [Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(1):10–14].
5. Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.Kh. et al. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *Siberian Medical Journal*. 2011;2(26):140–143. Russian [Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;2 (26):140–143].
6. Mitchenko E.I., Mamedov M.N., Kolesnik T.V., Deev A.D. Cardiovascular risk in an urban population in Ukraine. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2014;2:16–24. Russian [Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В., Деев А.Д. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014;2:16–24].
7. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular*

- Therapy and Prevention. 2018;17(1):4–9. Russian (Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):4–9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9).
8. Saeed A.A., Bahnassy A.A., Al-Hamdan N.A. et al. Perceived stress and associated factors among medical students. *J Family Community Med.* 2016;23(3):166–171. doi:10.4103/2230-8229.189132
  9. Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I. et al. Clusters and components of the metabolic syndrome are associations with the prevalence of depression in open urban male population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):53–58. Russian (Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Кластеры и компоненты метаболического синдрома – ассоциации с распространенностью депрессии среди мужчин открытой городской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 53–58. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-53-58)
  10. Briggs A., Wolstenholme J., Blakely T., Scarborough P. Choosing an epidemiological model structure for the economic evaluation of non-communicable disease public health interventions. *Popul Health Metr.* 2016;14:17. doi:10.1186/S12963-016-0085-1
  11. Akimov A.M., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Attitude to prevention of heart diseases and stress in the family in the open city population: prevalence, interrelations. *The Siberian medical journal.* 2018;33 (4):148–153. Russian (Акимов А.М., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33 (4):148–153. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153)
  12. Kayumova M.M., Gorbunova T.Y., Gakova E.I. et al. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease. *Vrach.* 2018;4:40–43. Russian (Каюмова М.М., Горбунова Т.Ю., Гакова Е.И. и др. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин. *Врач.* 2018;4:40–43. doi: 10.29296/25877305-2018-04-07)
  13. Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2018;6(19):32–37. Russian (Мамедов М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2018;6(19):32–37).

# Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: механизмы формирования, предикторы развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы фармакологической и немедикаментозной терапии

**А. И. Олесин<sup>1</sup>, И. В. Константинова<sup>1</sup>, Ю. С. Зуева<sup>2</sup>, М. Д. Соколова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВПО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

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

## Авторы

**Олесин Александр Иосифович\***, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Константинова Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Зуева Юлия Сергеевна**, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

**Соколова Мария Дмитриевна**, субординатор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

*В обзорной статье представлен критический анализ клинических исследований последних лет, посвященных выявлению желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у практически здоровых лиц, т.е. у пациентов без структурных изменений сердца. Развитие частых преждевременных желудочковых комплексов может индуцировать дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), приводящую к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Поэтому целью данной статьи является определение на основании анализа литературных данных, основных механизмов развития ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, предикторов возникновения дисфункции ЛЖ и аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной преждевременными*

желудочковыми комплексами, а также оценка эффективности фармакологической антиаритмической терапии и интервенционного лечения желудочковой эктопии. Проведенный анализ позволит направления будущих клинических исследований по совершенствованию терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца.

**Ключевые слова:** желудочковые экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца, принципы предупреждения развития аритмогенной кардиомиопатии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 10.02.2020 г.

Принята: 12.03.2020 г.

## Ventricular extrasystoles in patients without cardiac structural changes: mechanisms of development, arrhythmogenic cardiomyopathy predictors, pharmacological and non-pharmacological treatment strategies

A. I. Olesin<sup>1</sup>, I. V. Konstantinova<sup>1</sup>, Yu. S. Zueva<sup>2</sup>, M. D. Sokolova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

### Authors

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

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

**Yulia S. Zueva**, M.D., cardiologist of the Department of Cardiology of St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

**Maria D. Sokolova**, sub-resident of the Department of the Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky of I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

*The review article presents critical analysis of clinical studies over the last years, dedicated to ventricular extrasystoles (VEs) detection in practically health individuals, i. e. in patients without cardiac structural changes. The development of frequent premature ventricular contractions can induce left ventricular (LV) dysfunction and lead to the formation of arrhythmogenic cardiomyopathy. Therefore, the objective of this article is to determine, based on the analysis of literature and research data, the main mechanisms of VEs development in patients without cardiac structural changes, predictors of LV dysfunction and arrhythmogenic cardiomyopathy induced by premature ventricular complexes, and to evaluate the effectiveness of pharmacological and interventional antiarrhythmic therapy. The analysis will show the future direction for clinical trials on VE treatment in patients without cardiac structural changes.*

**Key words:** ventricular extrasystoles in patients without cardiac structural changes, arrhythmogenic cardiomyopathy prevention principles.

**Conflict of interests:** None declared.

### Список сокращений

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия  
ИМ — инфаркт миокарда  
ЛЖ — левый желудочек

ПЖ — правый желудочек  
ФВ ЛЖ — факторы выброса левого желудочка  
ЭКГ — электрокардиограмма

## Введение

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является наиболее распространенной формой желудочковой аритмии [1]. Прогностическая оценка течения этой аритмии зависит от наличия или отсутствия какой-либо органической кардиальной патологии или экстракардиальной причины, причем при отсутствии структурного заболевания сердца, течение ЖЭ, согласно классификации В. Bigger (1984) [1], как правило, считается доброкачественным [1].

В 1970-х и 1980-х годах было высказано предположение, что частые ЖЭ могут быть триггером для развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Поэтому подавление желудочковых эктопий у этой категории больных считалось, с клинической точки зрения, целесообразным. В исследовании CAST по лечению ЖЭ антиаритмические препараты, особенно I класса, увеличивали смертность у больных с перенесенным ИМ, несмотря на эффективное подавление преждевременных желудочковых комплексов, это объяснялось проявлением аритмогенного эффекта используемых противоаритмических препаратов [1].

Более поздние работы показали, что, несмотря на доброкачественное течение ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца, частая желудочковая эктопия у этих пациентов может способствовать развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ), проявляющейся клиническими симптомами сердечной недостаточности, причем подавление преждевременных желудочковых комплексов, как правило, приводит к улучшению функции сердца [1–3]. С другой стороны, ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца может являться, так называемой, «аритмической» формой начала развития гипертонической болезни, различных клинических вариантов начала ишемической болезни сердца, миокардита, различных форм кардиомиопатии, инсульта и другой цереброваскулярной патологии, а также быть независимым предиктором формирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий и внезапной смерти [4–10].

Таким образом, оценка основных механизмов развития ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, определение факторов риска, определяющих возникновение аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной преждевременными желудочковыми комплексами, а также определение

эффективности фармакологической антиаритмической терапии и различных вариантов интервенционного лечения желудочковой эктопии являются актуальными проблемами кардиологии.

## Распространенность преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

В начале 60-х годов с внедрением холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) в клиническую практику, было выявлено, что у 75% здоровых пациентов без структурных изменений сердца, при 48-часовом мониторировании ЭКГ выявлялись ЖЭ от 1 до 5 экстрасистол/час, а у 4% пациентов — более 60 желудочковых эктопий/час [11–14]. Частота выявления ЖЭ увеличивалась с возрастом, при выявлении какой-либо экстракардиальной патологии и при увеличении продолжительности мониторинга ЭКГ, достигая выявления преждевременных желудочковых комплексов до 80% [14]. Сходная частота выявления ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца была обнаружена в более поздних исследованиях, причем достоверного различия частоты выявления преждевременных желудочковых комплексов у мужчин и женщин выявлено не было [15–19].

## Механизмы развития преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

В настоящее время известно, что развитие ЖЭ может быть вызвано различными механизмами, в частности механизмом ранней или задержанной постдеполяризации, — re-entry, и формированием эктопического очага патологического автоматизма [20]. Изучение этих механизмов преимущественно основано на экспериментальных моделях, при этом их экстраполяция на развитие преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца ограничена [21]. В основе развития задержанных постдеполяризацій лежит перегрузка кардиомиоцитов ионами  $Ca^{++}$  [20]. Задержанные постдеполяризации генерируются «транзиторным входящим током» (iti), переносимым ионами  $Na^+$  и частично  $K^+$ , регулируемой внутриклеточной концентрацией ионов  $Ca^{++}$ , на которую также влияет входение ионов  $Ca^{++}$  в клетку [20]. Триггерная активность, вызываемая задержанными постдеполяризациями, стимулируется учащением сердечного ритма, катехоламинами, формированием «оксидативного стресса» в кар-



диомиоцитах, токсическим воздействием различных веществ или препаратов, угнетающих внутриклеточный Na-K насос, например, дигоксин,  $\beta_1$ -адреномиметик и т. д. [20,22].

Деполаризация кардиомиоцита, при развитии экстрасистол по механизму ранней постдеполяризации, может начаться во время реполяризации или до момента ее завершения, в частности, при низком уровне мембранного потенциала, например, 30 мВ. Если такая постдеполяризация окажется достаточно выраженной, она может привести к возникновению потенциала действия с низкой амплитудой. В норме суммарный ионный ток, текущий через клеточную мембрану во время реполяризации, направлен из клетки наружу. Если ингибировать выходящий и/или увеличить фоновый входящий ток, то суммарный ток может стать входящим, что практически означает начало деполаризации мембраны [20,22]. Такой вид деполаризации способен вызвать повторное возбуждение кардиомиоцита [20,22]. Подобное уменьшение выходящего (реполяризующего) тока может произойти при снижении проницаемости мембраны для ионов калия, что, как правило, наблюдается, например, в случае выраженного снижения внеклеточной концентрации калия и может быть обусловлено гипоксией, урежением ритма, в частности, в результате избыточного вагусного воздействия, действием некоторых токсических продуктов [20]. ЖЭ, обусловленные механизмом ранней и задержанной постдеполяризации, связаны с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с аритмиями с механизмом re-entry, что отражает потенциально обратимый характер нарушений функции кардиомиоцитов: в более чем в 90% случаев ЖЭ, вызванная триггерными механизмами, купируется при модификации образа жизни (при устранении острого или хронического стресса, избыточного вагусного воздействия, дисэлектролитных, вегетативных, дисметаболических нарушений, гипоксии, злоупотреблении алкоголем, кофе, энергетическими напитками и т. д.) или с помощью кардиопротективной терапии (антигипоксантами, антиоксидантами, препаратами калия и т. д.), а также при использовании антиаритмических препаратов II или IV классов [20–22]. Дальнейшее увеличение гиперполяризации мембран, обусловленное более глубокими метаболическими нарушениями, приводящими к удлинению длительности потенциала действия, а также к снижению внешних и внутренних токов, в частности, при повреждении кальцие-

вых каналов L-типа кардиомиоцита, может привести к увеличению гетерогенности реполяризации, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом re-entry [20–23]. Формирование этого механизма связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти из-за индуцирования злокачественных желудочковых аритмий [21,24]. Для устранения ЖЭ, обусловленной механизмом re-entry, как правило, используются антиаритмические препараты I и/или III классов, так как в большинстве случаев положительный эффект использования проаритмических средств II (IV) классов отсутствует [20, 21, 23, 24]. При отсутствии эффекта антиаритмических препаратов, развитие ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца обусловлено, как правило, формированием эктопического очага патологического автоматизма, причем для его устранения, как правило, используется радиочастотная абляция [1, 21, 24].

### **Клиническая оценка преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца**

ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца считается «идиопатической» после исключения потенциальных причин развития этой аритмии и может проявляться перебоями в работе сердца, субъективным ощущением «удара с последующим замиранием сердца», одышкой инспираторного характера при физической нагрузке, пресинкопальными состояниями, болевым синдромом различной интенсивности в левой половине грудной клетке или за грудиной [1, 16, 17, 21]. У части из этой категории пациентов наблюдается бессимптомное течение ЖЭ и ее обычно диагностируют при случайном обследовании [1, 17, 21]. Отсутствие клинических симптомов этой аритмии у пациентов без структурных изменений сердца может быть одним из факторов риска развития дисфункции ЛЖ, приводящей к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Следует отметить, что у многих пациентов без структурных изменений сердца с бессимптомным течением ЖЭ функция ЛЖ не нарушена. У таких больных наблюдается значительный временной промежуток, который может быть достаточно долгим, между случайным выявлением ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца и развитием дисфункции ЛЖ. Следует отметить, что у части пациентов бессимптомное течение ЖЭ наблюдается годами или десятилетиями, причем развитие дисфункции сердца так и не выявляется [1, 17, 21].

Клиническое обследование у пациентов без структурных изменений сердца и без клинических проявлений сердечной недостаточности достаточно часто не отмечает патологических отклонений, за исключением нерегулярного пульса, вызванного эктопическими ударами. Для выявления преждевременных желудочковых комплексов у этой категории пациентов показана регистрация стандартной ЭКГ и проведение 1–3 суточного мониторирования ЭКГ в 12 отведениях для оценки морфологии и локализации ЖЭ [1,21]. Следует отметить, что у пациентов без структурных изменений сердца из-за возможной вариабельности течения ЖЭ в течение суток, количество преждевременных желудочковых комплексов лучше всего оценивать с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ в течение 48–72 часов. Важной задачей врача является необходимость определить, присутствовала ли дисфункция ЛЖ до развития ЖЭ, или нарушение функции вызвано желудочковой эктопией.

Первоначальное отсутствие структурных изменений сердца устанавливается при выявлении нормальных структурных и функциональных показателей работы сердца после проведения трансторакальной эхокардиографии [25] и исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний (хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатий, пороков сердца, пролапса митрального клапана, миокардитов, тиреотоксикозов, постмиокардитических кардиосклерозов, ожирении, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, различных клинических форм ишемической болезни сердца, синдрома удлиненного или укороченного интервала QT, ранней реполяризации, полных блокад ножек пучка Гиса, анемии различного генеза, хронических заболеваний легких, носоглотки, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и т. д.), дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, ингаляционных бета-адреномиметиков, злоупотребление алкоголем, кофе, энергетическими напитками и т. д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ [1, 16, 17, 21]. При выявлении дисфункции работы сердца, необходимо дать ей клиническую оценку — ЖЭ предшествовала развитию нарушению сердечной функции или стало ее результатом [1, 17, 21]. При выявлении у пациента при эхокардиографическом исследовании структурных показателей и функций сердца, не выходящих за пределы

колебаний нормальных величин [1,25], а также отсутствия заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстракардиальной патологии — всем пациентам показано проведение стресс-эхокардиографии [1,21]. При регистрации положительных или сомнительных результатов выполнения этого стресс-теста, а также при выявлении одного большого или двух малых критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ), поздних потенциалов желудочков, неустойчивой желудочковой тахикардии или профессии пациента, связанной с риском для жизни других людей (летчики, водители общественного транспорта и т. д.) для определения латентного течения миокардита, кардиомиопатии, скрытой ишемии миокарда всем больным показано проведение инвазивной и/или неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, по показаниям — стресс-сцинтиграфия миокарда с технецием-99 или таллием-201 [1,21]. При выявлении поздних потенциалов желудочков у пациентов с отрицательными результатами стресс-эхокардиографии, а также в случае увеличения частоты ЖЭ и/или развития неустойчивой желудочковой тахикардии после проведения стресс-теста, считается целесообразным проведение неинвазивной коронарографии и контрастной магнитно-резонансной томографии, так как полученные результаты использования этих методов исследования определяют потенциальных кандидатов для хирургического устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [1,21].

### **Предикторы развития дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с желудочковой экстрасистолией**

Не у всех пациентов без структурных изменений сердца с преждевременными сокращениями желудочков развиваются дисфункция ЛЖ и аритмогенная кардиомиопатия [1, 21, 34]. У ряда пациентов бессимптомное течение ЖЭ наблюдается неопределенно долго, в то время как развитие дисфункции сердца не выявляется [1, 17, 21]. К предикторам развития дисфункции ЛЖ у пациентов без структурных изменений сердца относят характер ЖЭ (продолжительность комплекса QRS желудочковой эктопии, интервалы сцепления экстрасистол), ее локализацию, частоту в час и/или количество за сутки наблюдения, вариабельность течения в течение суток.

### **Продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, интервалы сцепления, наличие интерполированных преждевременных желудочковых комплексов**

Продолжительность комплекса QRS ЖЭ  $\geq 140$  м/с и интерполированная ЖЭ являются независимыми предикторами развития систолической и, реже, диастолической дисфункции ЛЖ [26–30]. Причины расширения комплекса QRS ЖЭ недостаточно изучены, однако, по данным некоторых авторов, увеличение продолжительности преждевременных желудочковых комплексов связано с замедлением проведения импульса от кардиомиоцита к миокардиоциту сердечной мышцы желудочков при внеочередном сокращении [31]. Интервал сцепления ЖЭ  $\leq 600$  м/с в сочетании с низкой его вариабельностью (менее 60 м/с) ассоциируется со снижением средних значений фракции выброса ЛЖ, возможно, из-за неполноценного заполнения ЛЖ и уменьшения ударного объема [32,33]. Однако эти факты следует подтвердить в более крупных исследованиях [1,21].

### **Количество желудочковых экстрасистол**

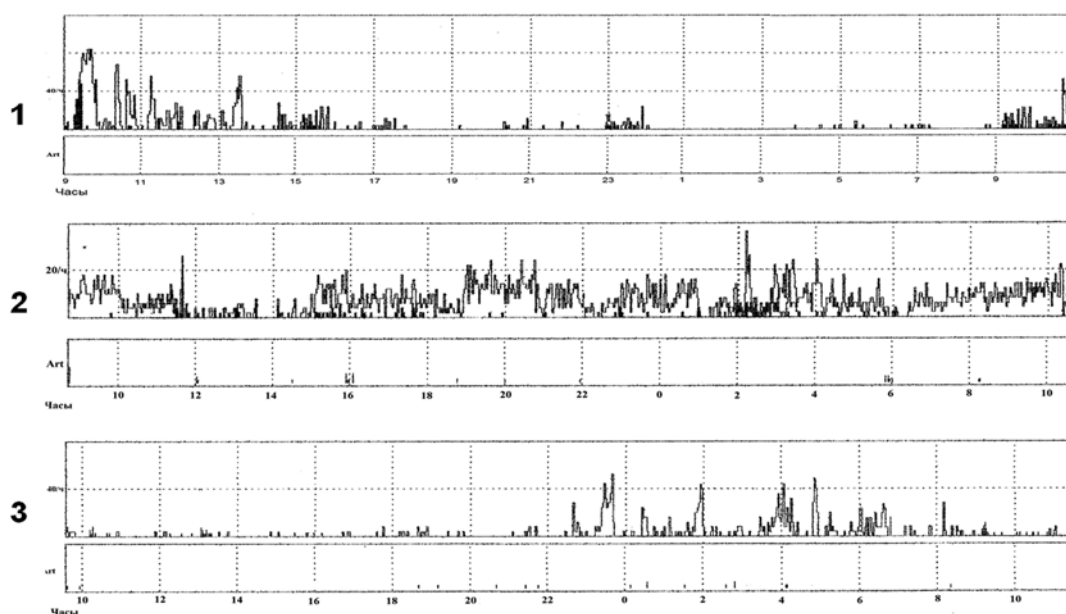
Ранее считалось, что выявление  $\geq 24\%$  ЖЭ от всех желудочковых комплексов является независимым предиктором развития аритмогенной кардиомиопатии [18]. Однако последние исследования показали, что выявление  $\geq 10\text{--}15\%$  преждевременных желудочковых комплексов от всех желудочковых сокращений уже может индуцировать развитие дисфункции ЛЖ [21, 34]. Следует отметить, что количество ЖЭ представляет собой модифицируемый фактор риска для развития дисфункции ЛЖ: при использовании фармакологической терапии и/или хирургических методов лечения суммарное количество желудочковых эктопий снижается в десятки раз, уменьшая риск развития аритмогенной кардиомиопатии [1, 17, 21].

### **Локализация желудочковых экстрасистол**

ЖЭ, исходящие из выходного отдела ПЖ представляют около 70–75% преждевременных желудочковых сокращений, в то время как остальная часть происходит из разных мест, например, из межжелудочковой перегородки, папиллярных мышц, свободной стенки ЛЖ или пучков Гиса [1,17,21]. Аритмии, происходящие из выходного тракта ПЖ, имеют типичную картину на ЭКГ с 12 отведениями, характеризующуюся положительным комплексом QRS в отведениях II, III и aVF. Морфология такой ЖЭ, сходная при блокаде левой ножки пучка Гиса,

часто указывает на происхождение из выходного отдела ПЖ, хотя аритмии из клапана аорты тоже могут проявляться подобным образом, но с более ранним переходом QRS [26]. С другой стороны, морфология преждевременного желудочкового комплекса, похожая на блокаду правой ножки, обычно предполагает желудочковую эктопию из ЛЖ [1, 16, 17, 21]. В настоящее время известны различные ЭКГ варианты ЖЭ, которые могут указывать на анатомическое расположение преждевременных желудочковых комплексов: если переходная зона QRS комплекса ЖЭ (когда зубец R желудочковой экстрасистолы примерно равен зубцу S) в грудных отведениях появляется позже, чем в синусовом ритме, то это свидетельствует, что происхождение желудочковой эктопии наблюдается из выходного отдела ПЖ и наоборот, левосторонняя локализация вентрикулярной эктопии определяется, когда переходная зона в грудных отведениях комплекса QRS синусового ритма отмечается раньше, чем аналогичная переходная зона эктопического комплекса QRS [35,36]. Если переходная зона комплекса QRS как в синусовых сокращениях, так и при ЖЭ наблюдается в отведении  $V_3$ , то тогда в отведении  $V_2$  соотносят амплитуду зубца R преждевременного желудочкового сокращения с амплитудой зубца R комплекса QRS синусового ритма, причем при соотношении R комплекса QRS ЖЭ к R QRS синусового комплекса  $\geq 0,6$  определяют преждевременную желудочковую деполяризацию из ЛЖ с чувствительностью 95% и специфичностью 100% [37]. Кроме того, было предложено рассчитывать индекс максимального отклонения преждевременного желудочкового сокращения, определяемый как отношение времени от начала ЖЭ до верхушки максимального зубца R или S преждевременного комплекса к продолжительности QRS вентрикулярной эктопии, причем при значении этого индекса  $\geq 0,55$  определяют эпикардальное происхождение преждевременной желудочковой деполяризации [38].

Рассмотренные выше особенности ЭКГ становятся ключевыми при первоначальной оценке ЖЭ, состояния пациента без структурных изменений сердца для определения объема и характера терапии при устранении желудочковой эктопии. Частая желудочковая диссинхрония может способствовать ухудшению функции ЛЖ, причем локализация ЖЭ в правых отделах сердца и эпикардальное ее происхождение связывают с самым высоким риском развития дисфункции ЛЖ и, соответственно, аритмогенной кардиомиопатией [39,40].



**Рис. 1.** Распределение регистрации ЖЭ в течение суток: 1 — симпатический тип — экстрасистолы преимущественно регистрируются в дневное время; 2 — постоянный или смешанный — экстрасистолы регистрируются постоянно в течение суток; 3 — вагусный или ночной тип — экстрасистолы регистрируются преимущественно вечером и ночью, их количество уменьшается после пробуждения пациента

#### *Вариабельность желудочковой экстрасистолии в течение суток*

Постоянное наличие ЖЭ в течение суток (рис. 1, тип 2) является независимым предиктором развития аритмогенной кардиомиопатии [1, 21, 26].

#### *Влияние пола на формирование аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией*

Женщины более чувствительны при развитии ЖЭ, поэтому обращаются за медицинской помощью раньше, чем мужчины. По этой причине женщины менее склонны к развитию аритмогенной кардиомиопатии, поскольку они будут лечить ЖЭ на более ранней стадии. В связи с чем, мужской пол может стать независимым фактором риска развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ [1, 21, 39, 40].

#### **Принципы терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца**

Лечение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, субъективно ощущающих эту аритмию, включает модификацию образа жизни, использование антиаритмических препаратов для подавления развития преждевременных желудочковых комплексов или радиочастотную абляцию для уменьшения и вплоть до полного устранения вентрикулярных эктопий [1, 21, 41, 42]. Оценка эф-

фективности проводимой терапии проводится по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: до и после применения фармакологической противоритмической терапии (на протяжении 5–7 дней) или катетерной абляции проводится 1–3 суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта является уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол, пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии [1, 16, 17, 21]. Модификация образа жизни, включающая, например, сокращение потребления кофеина/алкоголя, контроль психоэмоционального состояния и т.д. имеет низкую эффективность в снижении частоты ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [1, 21, 39–41]. С другой стороны, у этой категории пациентов, субъективно не ощущающих ЖЭ, но с частыми преждевременными желудочковыми комплексами и сохраненной функцией сердца, как правило, не рассматривается использование интервенционных методов терапии [1, 21, 41, 42]. Большинство пациентов без структурных изменений сердца с частыми, но бессимптомными ЖЭ имеют нормальную фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и у них, как правило, не развивается аритмогенная кардиомиопатия [1, 21, 40–42]. Для уменьшения количества ЖЭ можно использовать бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, однако при применении этих противоаритмических средств всех пациентов

необходимо информировать, что они должны сообщить врачу о появлении у них первых симптомов сердечной недостаточности и регулярно, не реже 1 раза в 3–6 месяцев, проводить эхокардиографическое исследование с целью оценки ФВ ЛЖ [1,21].

### **Медикаментозная терапия**

Согласно последним рекомендациям [1,21], в настоящее время известно, что при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 10–15% и более мономорфных ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов, а также при отсутствии эффекта или отказе больного принимать антиаритмические препараты, методом выбора терапии желудочковой эктопии является радиочастотная абляция аритмогенного очага [1,21,34]. Это положение является основанием для первоначального проведения фармакологической противоаритмической терапии ЖЭ у этой категории пациентов.

У пациентов без структурных изменений сердца, субъективно ощущающих ЖЭ, препаратами первой линии фармакологического лечения обычно являются бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция [1,21]. В многочисленных рандомизированных исследованиях был доказан положительный результат использования метопролола, пропранолола, карведиола и атенолола для уменьшения ЖЭ у этой категории пациентов, причем эти препараты оказались наиболее эффективными при симпатическом или дневном распределении экстрасистол в течение дня (рис. 1, тип 1) [1, 21, 24, 34, 40]. Следует отметить, что при вагусном или ночном типе распределения экстрасистол снижение количества экстрасистол наблюдалось при использовании холинолитиков, бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (рис. 1, тип 3) [1, 21, 24, 34, 40]. Эффективность бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов находится в диапазоне 15–20%, а сохранение положительного клинического эффекта при их применении отмечается на протяжении в течение 1–2, реже 3-х лет [1, 21, 24, 34, 40]. Между тем, именно бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов являются препаратами первой линии из-за их относительной безопасности и развития минимальных побочных эффектов [1,21].

К препаратам второй линии лечения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца относят использование антиаритмических препаратов I и/или III класса, таких как: флекаинид, пропafen-

нон, мексителен, этацизин, морицизин, аллапинин и соталол [1,16,17,21]. Как известно, антиаритмические препараты класса I противопоказаны пациентам с дисфункцией ЛЖ и структурными изменениями сердца [1, 16, 17, 21]. Поэтому при выявлении дисфункции ЛЖ, как правило, преимущественно систолической, у пациентов без структурных изменений сердца для подавления ЖЭ показано использование амиодарона [1, 21, 24, 40, 41]. Однако длительный прием этого препарата у пациентов без структурных изменений сердца, особенно молодого возраста, нежелателен из-за развития многочисленных побочных эффектов [1, 16, 17, 21]. Многочисленные исследования показали, что эффективность использования антиаритмических препаратов I и III классов достигает около 90%, а сохранение положительного противоаритмического эффекта, в большинстве случаев, не превышает 4–5 лет [1, 16, 17, 21, 24, 40, 41]. Следует отметить, что, по данным немногочисленных исследований, антиаритмические препараты I класса могут быть эффективны после, хотя бы одной, перенесенной неудачной радиочастотной абляции [40, 41, 42]. В настоящее время известно, что для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца могут быть эффективны комбинации антиаритмических препаратов II класса с I или III класса с I, однако, к сожалению, крупномасштабные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности их применения отсутствуют.

### **Катетерная абляция**

У пациентов без структурных изменений сердца с частой мономорфной ЖЭ катетерная абляция может рассматриваться только при отсутствии положительного эффекта терапии желудочковой эктопии антиаритмическими препаратами или при отказе больного принимать противоаритмические средства [21,34]. Как и при любом инвазивном вмешательстве, потенциальная польза от радиочастотной абляции должна сопоставляться с риском серьезных осложнений, которые, по оценкам, встречаются в среднем у 3% пациентов [43–45]. К ним относятся сосудистые осложнения, такие как: псевдоаневризма бедра, артериовенозная фистула или паховая гематома, перфорация сердца с тампонадой, внутривидеопроцедуральный инсульт или внезапная смерть [45–47]. Кроме того, на эффективность катетерной абляции, а также возможное развитие осложнений при проведении этой процедуры влияет анатомическое расположение ЖЭ,

а самое главное — опыт хирурга [45–47]. Эти факторы являются основными, которые следует принимать во внимание при выборе центра для проведения радиочастотной абляции [45–47]. Тем не менее, постоянные улучшения и инновации в технологии абляции, источниках энергии и передовом программном обеспечении для проведения трехмерного картирования позволили радиочастотной абляции стать относительно безопасным и эффективным вариантом для уменьшения количества или полного устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [43,45]. В настоящее время успешная абляция ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца может быть осуществлена при практически всех известных локализациях желудочковых эктопий [43,45]. Залогом положительного успеха интервенционного устранения ЖЭ является комплексное использование под контролем рентгеноскопии, а также проведение кардиостимуляции, электроанатомического внутрисердечного картирования и внутрисердечной эхокардиографии [43,45]. Криоабляция может стать многообещающей альтернативой радиочастотной абляции при труднодоступной локализации ЖЭ, например, в левом корне аорты, возле левого главного устья отхождения коронарных артерий или папиллярных мышцах, учитывая трудности стабилизации катетера и высокой подвижности папиллярных мышц [43,45]. По данным многих авторов, радиочастотная абляция ЖЭ из выходного тракта ПЖ у пациентов без структурных изменений сердца более эффективна, чем медикаментозная терапия [43–45, 48], причем по одним данным продолжительность сохранения положительного результата абляции несколько больше, чем при использовании фармакологической антиаритмической терапии [43,44], по другим — примерно одинакова [44, 45, 48].

## Литература / References

1. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11<sup>th</sup> ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Elsevier Science. 2018. 5174 p.
2. Kanei Y., Friedman M., Ogawa N. et al. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13 (1): 81–85. doi: 10.1111/j.1542-474X.2007.00204.x
3. Duffee D.F., Shen W.K., Smith H.C. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic di-

## Заключение

ЖЭ часто наблюдается у пациентов без структурных изменений сердца, причем преждевременные желудочковые комплексы могут вызывать дисфункцию ЛЖ и, соответственно, развитие аритмогенной кардиомиопатии. При неэффективности медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов, субъективно ощущающих ЖЭ, для устранения этой аритмии при выявлении 10–15% и более мономорфных ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов показано использование радиочастотной абляции. Интенвенционные методы лечения желудочковых эктопий постепенно становятся терапией первой линии у пациентов без структурных изменений сердца с мономорфной ЖЭ, особенно при локализации аритмогенного очага в области выходного тракта ПЖ. В настоящее время мало доказательств, чтобы рекомендовать проведение радиочастотной абляции ЖЭ пациентам без структурных изменений сердца с бессимптомным течением этой аритмии и сохраненной функцией ЛЖ. Выполнение абляции у этих пациентов, руководствуясь только частотой и/или количеством ЖЭ, может быть потенциально опасным методом лечения, а результат ее использования — непредсказуем. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения молекулярных, клеточных и гемодинамических механизмов развития как самой ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, так и предикторов формирования у них дисфункции ЛЖ.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проводилось без участия спонсоров.

- lited cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:430–433. doi: 10.1016/S0025-6196 (11) 63724-5
4. Gaita F., Giustetto C., Di Donna P. et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38 (2): 364–370. DOI: 10.1016/s0735-1097 (01) 01403-6
5. Agarwal S.K., Heiss G., Rautaharju P.M. et al. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 2010;41 (4): 588–593. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567800
6. Prystowsky E.N., Padanilam B.J., Joshi S., Fogel R.I. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart dis-

- ease. *Am Coll Cardiol.*, 2012;59 (20): 1733–1744. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.036
7. Massing M.W., Simpson R.J.Jr., Rautaharju P.M. et al. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort). *Am J Cardiol.* 2006;98 (12): 1609–1612. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.061
8. Cheriya P., He F., Peters I. et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death [the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study]. *Am J Cardiol.* 2011;107 (2): 151–155. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.002
9. Olesin A.I., Koziy A.V., Semenova E.V. et al. Clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia predictor in patients with ventricular extrasystolia and no morphological heart pathology [a prospective study]. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(1): 5–12. Russian (Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В. и соавт. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование). *Российский кардиологический журнал.* 2010;(1): 5–12. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-1-5-12>)
10. Koziy A.V., Olesin A.I., Litvinenko V.A., Konstantinova I.V. Clinical evaluation of the detection of ventricular extrasystole in patients without structural changes in the heart: a prospective study. *Pediatr.* 2017; 8 (4): 64–72. Russian (Козий А.В., Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В. Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование. *Педиатр.* 2017; 8 (4): 64–72. <https://doi:10.17816/PED8464-72>)
11. Hiss R.G., Lamb L.E. Electrocardiographic findings in 122043 individuals. *Circulation.* 1962;25:947-961. [https:// DOI: 10.1161/01.cir.25.6.947](https://doi:10.1161/01.cir.25.6.947)
12. Kostis J.B., McCrone K., Moreyra A.E., et al. Premature ventricular complexes in the absent of identifiable heart disease. *Circulation.* 1981;63:1351-1356. [https://doi: 10.1161/01.CIR.63.6.1351](https://doi:10.1161/01.CIR.63.6.1351)
13. Clarke J.M., Hamer J., Shelton J.R., et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet.* 1976;1:508–512. DOI:10.1016/s0140-6736 (76) 90801-1
14. Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K. et al. Long-term follow up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med.* 1985;312:193–197. doi: 10.1056/NEJM198501243120401
15. Lee A.K., Devel M.W. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr.Opion. Cardiol.*, 2016; 31 (1): 1–10. doi: 10.1097/HCO.0000000000000236
16. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Cardiac arrhythmias.* St. Petersburg: Foliant, 2017. 720 p. Russian: (Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. *Аритмии сердца.* СПб.: Фолиант, 2017. 720 с.)
17. *Cardiology: national guideline*, ed. by E.V. Shlyaxto. 2 ed. Upd. and rev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 800 p. Russian (Кардиология: национальное руководство; под ред. Е.В. Шляхто. 2 изд-е, доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.)
18. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2015;36 (41): 2793–2967. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
19. Van Huls van Taxis C.F., Piers S.R., de Riva S.M. Fatigue as presenting symptom and a high burden of premature ventricular contractions are independently associated with increased ventricular wall stress in patients with normal left ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8 (6): 1452–1459. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003091
20. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2011;3 (1): 23–45. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012>
21. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P. et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2019; 35 (3): 323–484. doi: 10.1002/joa3.12185
22. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 9656078. [http://doi: 10.1155/2016/9656078](http://doi:10.1155/2016/9656078)
23. Wang Y., Eltit J.M., Kaszala K. et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2014; 11 (11): 2064–2072. [https:// doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.022](https://doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.022)
24. Panizo J.G., Barra S., Mellor G. et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 2018; 7 (2): 128–134. [https://doi: 10.15420/aer.2018.23.2](https://doi:10.15420/aer.2018.23.2)
25. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (1): P.1–39. [https://doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi:10.1016/j.echo.2014.10.003)
26. Del Carpio Munoz F., Syed F.F., Noheria A. et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of RVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:791–8. doi: 10.1111/j.15408167.2011.02021.x
27. Yokokawa M., Kim H.M., Good E. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the develop-

- ment of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1460–4. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.036
28. Huizar J.F., Kaszala K., Rotfay J. et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:543–9. doi: 10.1161/CIRCER.111.962381
29. Carballeira P.L., Deyell M.W., Frankel D.S. et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11 (2): 299–306. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.055
30. Yamada S., Chung F.P., Lin Y.J. et al. Electrocardiographic characteristics for predicting idiopathic right ventricular outflow tract premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.*, 2018; 53 (2): 175–185. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0384-5>
31. Sheikin F., Ross R., Chen J. Cell-cell connection to cardiac disease. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2009;19 (6): 182–190.
32. Bradfield J.S., Homsy M., Shivkumar K., Miller J.M. Coupling interval variability differentiates ventricular ectopic complexes arising in the aortic sinus of Valsalva and great cardiac vein from other sources: mechanistic and arrhythmic risk implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2151–8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.551
33. Dukes J.W., Dewland T.A., Vittinghoff E. et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:101. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.062
34. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2018; 72 (14): 1677–1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.053>
35. Scanavacca M., Lara S., Hardy C., Risani C.F. How to identify & treat epicardial origin of outflow tract tachycardias. *J Atr Fibrillation*. 2015;7:1195. doi: 10.4022/jafib.1195
36. Hutchinson M.D., Garcia F.C. An organized approach to the localization, mapping, and ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1189–97. doi: 10.1111/jce.12237
37. Betensky B.R., Rark R.E., Marchlinski F.E. et al. The V (2) transition ratio: a new electrocardiographic criterion for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2255–62. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.035
38. Daniels D.V., Lu Y.Y., Morton J.B. et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006;113:1659–66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611640
39. Latchamsetty R., Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *RevEsp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:365–9. doi: 10.1016/j.rec.2015.12.015
40. Latchamsetty R., Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5 (5): 537–550. doi: 10.1016/j.jacep.2019.03.013
41. Callans D.J. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6:153–155. doi: 10.15420/aer.2017/6.4/E01
42. Hyman M.C., Mustin D., Supple G. et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2018;15:159–63. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.018
43. Sharma E., Arunachalam K., Di M. et al. PVCs, PVC-Induced Cardiomyopathy, and the Role of Catheter Ablation. *Crit Pathw Cardiol.*, 2017; 16 (2): 76–80. doi: 10.1097/HPC.000000000000106
44. Ling Z., Liu Z., Su L. et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: Rrospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237–243. doi: 10.1161/CIRCER.113.000805
45. Oomen A.W.G., Dekker L.R.C., Meijer A. Catheter ablation of symptomatic idiopathic ventricular arrhythmias. A five-year single-centre experience. *Neth Yearb J.*, 2018; 26 (4): 210–216. doi: 10.1007/s12471-018-1085-5
46. Lamba J.L., Redfearn D.P., Michael K.A. et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of idiopathic premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:73–78. doi: 10.1111/pace.12243
47. Penela D., Van Huls Van Taxis C., Aguinaga L. et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1195–1202. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.012
48. El Kadri M., Yokokawa M., Labounty T. et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:706–713. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.017





# Современные возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике

**М. В. Ложкина, Е. В. Коваленко, Г. Г. Арабидзе**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

## Авторы

**Ложкина Марина Витальевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Коваленко Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Арабидзе Григорий Гурамович\***, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

*Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является ключевым механизмом развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Антагонисты рецепторов ангиотензина II на сегодняшний день имеют достаточную доказательную базу как антигипертензивные препараты, обладающие органопротективными свойствами. В статье представлены и обоснованы с позиции доказательной медицины возможности использования представителя антагонистов рецепторов ангиотензина II телмисартана в различных клинических ситуациях.*

**Ключевые слова:** антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан, органопротекция, кардиоваскулярный риск.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 20.11.2019 г.

Получена: 03.02.2020 г.

## Modern possibilities of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice

Lozhkina M.V., Kovalenko E. V., Arabidze G.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +79104035964. E-mail: E-mail: arabidze@mail.ru

## Authors

**Marina V. Lozhkina**, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Elena V. Kovalenko**, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Grigory G. Arabidze**, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

*Renin-angiotensin aldosterone system hyperactivation is one of the main mechanisms of cardiovascular disease progression. Nowadays angiotensin II receptor antagonists have sufficient evidence base as antihypertensive drugs with organoprotective properties. This article presents and substantiates the possibilities of one of angiotensin II receptor antagonists — telmisartan, in various clinical cases from the perspective of evidence-based medicine.*

**Keywords:** *angiotensin II receptor antagonists, telmisartan, organoprotective properties, cardiovascular risk.*

**Conflict of interests:** None declared.

## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II

АТ II — ангиотензин II

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СД-2 — сахарный диабет 2 типа

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФР — факторы риска

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Ежегодно смертность от ССЗ составляет 31,5% всех смертей населения планеты и 45% — от неинфекционных заболеваний [1]. В РФ по данным 2014 г. половина всех смертей (у мужчин — 44,9%, у женщин — 55,4%) произошла по причине ССЗ, при этом более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами [2].

Результаты крупных международных исследований INTERSTROKE и INTERHEART показали, что наиболее существенный вклад в смертность и инвалидизацию населения вносит такой фактор риска (ФР), как артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в последнее время в России выросла и составляет 43%, что в большой степени обусловлено распространением ожирения, особенно, среди мужчин [3].

При этом доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и снижение уровней ФР за счёт профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики ССЗ и их осложнений [4].

Согласно результатам ряда клинических исследований, ФР в изолированном виде встречаются только в 10–15% случаев. Так, среди пациентов, страдающих АГ, у 15% также наблюдалось нарушение липидного обмена или ожирение, тогда как сочетание трёх и более ФР встречалось у 64% пациентов [5]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что развитие или течение ССЗ оказывается значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных ФР по сравнению с одним из высоких ФР. В частности, исследование PROCAM показало, что сочетание двух и более факторов ССЗ приводит к значительному увеличению числа случаев

внезапной смерти и инфаркта миокарда (ИМ) (200 среди 1000 больных в течение 8 лет) [6,7].

Сегодня эксперты сходятся во мнении, что борьба с ФР должна быть активной вплоть до полного их устранения [8]. Это особенно важно для лиц с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследования ЭССЕ-РФ, это около 1/3 населения России [9]. Такие пациенты, как правило, нуждаются в проведении лекарственной терапии гиперлипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена.

Основными требованиями, предъявляемыми к современным антигипертензивным препаратам, являются:

- доказательная база с достоверным изменением твёрдых конечных точек;
- достижение целевых уровней артериального давления (АД) при минимальном побочном действии;
- положительный или нейтральный метаболический эффект [10].

С этих позиций большой интерес представляют антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА). В настоящее время медикаментозное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и профилактики ССЗ [1,10,11]. Гиперактивация РААС является ключевым механизмом развития и прогрессирования ССЗ согласно общепризнанной концепции сердечно-сосудистого континуума. Понятие сердечно-сосудистого континуума предполагает непрерывное развитие патологического процесса от ФР к поражению органов-мишеней, в том числе ремоделированию сердца и сосудов и формированию ХСН [12].

Основным медиатором РААС является ангиотензин II (АТ II). Функция АТ II осуществляется при его воздействии на мембраносвязанные рецепторы двух основных подтипов — АТ1 и АТ2. Основной интерес представляет активация АТ1-рецепторов, локализирующихся в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, корковом веществе надпочечников, почках, легких, нервных волокнах и некоторых областях мозга.

К основным эффектам активации АТ1-рецепторов относят:

- повышение АД (вследствие прямого вазоконстрикторного действия и спазма артериол почечных клубочков с последующим высвобождением

ренина клетками юстагломерулярного аппарата);

- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- повышение секреции альдостерона, вазопрессина и эндотелин-1;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний с активацией симпатoadреналовой системы;
- стимуляцию пролиферации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов;
- провоспалительное и оксидативное действие [13].

Длительное повышение (даже не очень высоких) концентраций АТ II в организме в сочетании с хронической нагрузкой катехоламинами (активация симпатической нервной системы, стресс) и накоплением в тканях реактивных форм кислорода является ведущим механизмом развития ССЗ, ремоделирования сосудов и миокарда. Экспериментальные исследования показали, что АТ II вызывает гипертрофию миокарда даже при отсутствии повышенного АД [13].

При воздействии на рецепторы 2-го типа, наибольшая концентрация которых наблюдается в головном мозге и надпочечниках, происходит вазодилатация, ингибирование пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, подавление апоптоза клеток, снижение концентрации ионов кальция внутри клетки.

Открытие специфических рецепторов АТ II предопределило создание препаратов, селективно блокирующих их работу. Первый представитель АРА лозартан был синтезирован в 1986 г. Позднее появились другие представители данной группы препаратов, обладающие классспецифическими свойствами и индивидуальными особенностями, что позволяет их использовать в ведении пациентов с коморбидными заболеваниями [13]. АРА зарекомендовали себя как эффективные средства для лечения и профилактики ССЗ, обладающие уникальными свойствами, в том числе, благоприятным метаболическим профилем [14]. Так называемая «плейотропная активность» этих препаратов частично обусловлена тем, что при селективной блокаде АТ1-рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на АТ2-рецепторы, что приводит к вазодилатации, угнетению пролиферации гладкомышечных клеток

и натрийуретическому эффекту, усилению антиоксидантной защиты [15,16].

Кроме того, некоторые АРА, например, телмисартан стимулирует PPAR- $\gamma$  рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, что способствует уменьшению воспаления, оксидантного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток, регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы и липидов [17].

### **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики телмисартана**

Телмисартан — мощный, длительно действующий АРА, который избирательно и необратимо блокирует AT1-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Известно, что степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан → олмесартан → кандесартан → эпросартан → EXP 3174 (активный метаболит лозартана) → валсартан → лозартан [1,18–20].

Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 0,5–1 час. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. Биодоступность телмисартана равна 50%. Связь с белками плазмы крови — 99,5%, в основном с альбумином и  $\alpha_1$ -гликопротеином; метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения — более 20 часов. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками — менее 2%. Это свойство делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью [21–23]. Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с  $\gamma$ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ). Эффекты стимуляции

PPAR- $\gamma$  рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR- $\gamma$  рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 $\beta$ , также находится в сфере отрицательной регуляции PPAR- $\gamma$  рецепторов. Помимо этого, активация PPAR- $\gamma$  рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повышения экспрессии противостоящих ему факторов — таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR- $\gamma$  рецепторов — способность снижать концентрацию матриксных металлопротеиназ макрофагов — компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования. Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10–30 раз сильнее, чем у других АРА. Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR- $\gamma$  рецепторов [24–26].

Описанные эффекты и убедительная доказательная база позволили включить АРА в список препаратов первого ряда для лечения АГ. В соответствии с клиническими рекомендациями, предпочтением для назначения АРА являются первичная и вторичная профилактика ССЗ, непереносимость ингибиторов АПФ, микроальбуминурия, нарушение функции почек и хроническая болезнь почек, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД), перенесенный ИМ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий и ХСН. К показаниям для применения АРА телмисартана относится снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими ССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе) и больных СД-2 с документированным поражением органов-мишеней [1,18,27].

Если роль АРА в лечении больных ССЗ однозначно определена, то назначение конкретных представителей данного класса в разных клинических

ситуациях, как правило, официально не регламентировано. При решении этого вопроса мы можем ориентироваться на результаты многоцентровых клинических исследований.

**Антигипертензивная эффективность** телмисартана оценивалась в исследовании MICARDIS Community Access Trial (MICCAT-2) у 1615 пациентов с АГ. У 79% пациентов был достигнут целевой уровень АД. Контроль АД в течение суток на фоне приема телмисартана также сопровождался значимым снижением АД в ранние утренние часы, наиболее уязвимом времени для пациентов с ССЗ [29]. В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II с помощью суточного мониторинга АД сравнивались гипотензивные эффекты телмисартана в дозе 40–80 мг в сутки и рамиприла в дозе 2,5–10 мг в сутки у пациентов с АГ I–II степени. После 14 недель лечения среднесуточное АД достигло целевых значений в группе телмисартана, что достоверно отличалось от достигнутого АД в группе пациентов, принимавших рамиприл [30,31]. У пациентов, лечившихся телмисартаном, в последние 6 часов действия препарата (ранние утренние часы) наблюдалось снижение АД в большей степени в отличие от лиц в группе рамиприла ( $p < 0,05$ ).

В проспективном исследовании ATHOS у 1000 пожилых пациентов старше 60 лет и с преимущественным повышением систолического АД (САД) анализировался суточный профиль АД после 6 недель использования телмисартана в дозе 40–80 мг с гидрохлотиазидом 12,5 мг в сравнении с амлодипином в суточной дозе 5–10 мг с гидрохлотиазидом 12,5 мг [32]. Снижение САД в последние 6 часов от времени приема этих препаратов было сопоставимо в обеих группах пожилых пациентов. Однако контроль САД в течение суток в группе телмисартана был достоверно выше в сравнении с амлодипином. Преждевременное прекращение лечения наблюдалось чаще у пациентов в группе амлодипина (11,3%) в отличие от группы телмисартана (5%), в основном за счет появления периферических отеков ( $p < 0,05$ ).

В других сравнительных клинических исследованиях продемонстрированы преимущества применения телмисартана среди представителей класса АРА по продолжительности и силе антигипертензивного действия, особенно в ранние утренние часы, и даже в случае пропуска приема препарата в отличие от лозартана, кандесартана и валсартана [29,33].

В ряде многоцентровых исследований изучалось влияние препаратов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, наиболее значимые из которых были: ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS.

Исследование ONTARGET показало **эффективность телмисартана в отношении снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин**, ИМ, мозгового инсульта (МИ) и уменьшения количества госпитализаций по поводу ХСН, аналогичную таковой для препарата сравнения рамиприла [34]. Исследование TRANSCEND продемонстрировало достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу обострений ССЗ, частоты развития ИМ у пациентов с АГ и у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и поражением артерий атеросклеротического/диабетического генеза на фоне приема препарата. Доказано уменьшение степени ГЛЖ [35]. Комбинированный анализ данных исследования PROFESS подтвердил клинически значимое благоприятное влияние телмисартана на риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [36]. Сравнительный ретроспективный анализ Lin J.W. et al. (2014) с включением почти 700 тыс. пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрировал потенциальные различия между наиболее распространенными блокаторами АТ1-рецепторов по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность [37]. У пациентов, которые принимали телмисартан или олмесартан, относительный риск общей смертности был ниже на 7% по отношению к пациентам, получавшим лозартан. Исследование причин смертельных случаев показало, что лечение пациентов олмесартаном уменьшало относительный риск сердечно-сосудистой смертности на 16%, а телмисартаном — снижало относительный риск смертности от цереброваскулярных заболеваний на 11% в сравнении с лечением лозартаном.

АРА доказали свою **эффективность при лечении острого нарушения мозгового кровообращения, в профилактике цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений**. В исследовании PROFESS телмисартан через 6 месяцев терапии статистически значимо уменьшал вероятность повторного инсульта в сравнении с плацебо [38,39]. Проспективный когортный анализ данных более чем 800 тыс. пациентов старше 65 лет показал достоверное уменьшение относительного риска развития деменции, отмечалось улучшение мозгового кровотока в нескольких областях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [40,41].

Способность АРА к активации PPAR- $\gamma$  рецепторов лежит в основе **метаболических эффектов** этого класса препаратов. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что PPAR- $\gamma$  рецепторы играют важную роль в процессах атерогенеза, инсулинорезистентности, развития оксидативного стресса, воспаления и фиброза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличивать чувствительность к инсулину, снижать риск развития атеросклероза.

Как правило, клинические исследования подтверждают отсутствие влияния телмисартана на уровень липидов плазмы. Однако, существуют немногочисленные исследования, продемонстрировавшие достоверное снижение плазменных уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) по сравнению с исходными у пациентов с МС на фоне приема телмисартана [42–44], а в одном из них достоверное снижение количества висцерального жира и повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [43]. Данный феномен патогенетически обоснован, однако требует дальнейшего клинического подтверждения.

Влияние телмисартана на **показатели углеводного обмена** изучалось в рандомизированных контролируемых исследованиях, в общей сложности включавших более 1300 пациентов с АГ и СД-2 или инсулинорезистентностью. На фоне проводимой терапии контролировался уровень глюкозы плазмы натощак, уровень инсулина плазмы натощак, уровень адипонектина, индекс HOMA-IR — количественный метод оценки резистентности к инсулину [45, 46]. Телмисартан в дозе 80 мг в сутки способен снижать уровень инсулина в плазме натощак и инсулинорезистентность периферических тканей (при оценке по индексу HOMA-IR) [47]. По результатам мета-анализа телмисартан в дозе 80 мг в сравнении с другими АРА (в том числе, эпросартаном, ирбесартаном, кандесартаном, валсартаном и олмесартаном) снижал уровень глюкозы плазмы натощак в большей степени. В шести клинических исследованиях имеются данные об увеличении уровня адипонектина при использовании телмисартана в дозе 80 мг в сутки. Адипонектин синтезируется адипоцитами при активации рецепторов PPAR- $\gamma$  и рассматривается как основной белок, регулирующий процессы свободного окисления жирных кислот и повышающий чувствительность к инсулину мышц и печени. Тем самым рост концентрации адипонектина в плазме крови позволя-

ет снижать резистентность к инсулину, препятствуя развитию МС и СД-2 [45].

Показано, что применение АРА может уменьшить частоту развития новых случаев СД в сравнении с плацебо у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и/или АГ [48,49]. При анализе результатов исследований TRANSCEND и PRoFESS выявлено снижение риска развития новых случаев СД на 16% на фоне приема телмисартана в сравнении с плацебо [39]. АРА также демонстрируют кардиопротективные свойства у больных СД-2. Так, в популяционном когортном исследовании с участием пожилых больных СД-2 применение телмисартана и валсартана было связано со снижением риска госпитализации по поводу ИМ, инсульта или ХСН по сравнению с ирбесартаном [50].

**Нефропротективное действие АРА**, на сегодняшний день, не подлежит сомнению. По данным анализа проведенных исследований, АРА можно назвать наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для профилактики хронической почечной недостаточности [51]. Мета-анализ двадцати рандомизированных контролируемых исследований телмисартана (в том числе, ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO и VIVALDI) с участием большого числа пациентов с СД показал эффективность препарата в уменьшении степени протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Прием телмисартана сопровождался статистически значимым снижением альбуминурии и отношения альбумина к креатинину мочи в сравнении с другими АРА, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими антигипертензивными препаратами [39]. В исследовании ESPRIT были выявлены высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость телмисартана у пациентов с трудно контролируемой АГ на фоне хронической болезни почек [52]. Учитывая результаты вышеперечисленных исследований, а также ту особенность фармакокинетики, что лишь 2% препарата выводится через почки, телмисартан может применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, без коррекции дозы по скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, в настоящее время выраженный антигипертензивный эффект и органопротективные свойства АРА подкреплены надежной доказательной базой, что позволяет использовать эти препараты в различных клинических ситуациях на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

Телмисартан выделяется среди других представителей БРА благодаря наиболее выигрышным фармакологическим свойствам: самому длительному (более 20 часов) периоду полувыведения и наивысшим липофильности и аффинности к АТ1-рецепторам. Согласно данным клинических исследований, телмисартан оказывает выраженное благоприятное воздействие при метаболических нарушениях за счет активации рецепторов PPAR- $\gamma$ , снижает протеинурию и прогрессирование поражения почек и сетчатки у больных СД, уменьшает

вероятность развития СД-2 у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Препарат показан к применению для снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеротромботическими заболеваниями (ИБС, поражением периферических артерий, инсультом в анамнезе) и больных с СД-2 с поражением органов-мишеней.

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

## Литература/References

1. Recommendations for the management of Society of Cardiology of the Russian Federation. (2019) [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project\\_Rek\\_AG\\_2019.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf) [25 dec 2019] (In Russian: Клинические рекомендации: Артериальная гипертония у взрослых [2019]. [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project\\_Rek\\_AG\\_2019.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf) [25 декабря 2019].
2. Demographic Yearbook of Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat. M., 2015. 263 p. (In Russian: Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015. 63 с).
3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. results of the ESSE study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (6): 4–11. Russian (Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6): 4–11).
4. Podzolkov V.I., Pisarev M.V., Zatejshchikova D.A. Angiotensin receptor blockers: a rational choice considering the effect on cardiovascular risk and concomitant diseases. *Russian journal of cardiology*. 2018;23 (11): 89–95. Russian (Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. Российский кардиологический журнал. 2018;23 (11): 89–95. doi:10.15829/156040712018118995)
5. Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical use. *Systemic hypertension*. 2017; 14 (1): 51–57. Russian (Максимов М. Л., Дралова О. В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 51–57).
6. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., SHenkova N.N. Model for predicting the risk of coronary atherosclerosis in patients with visceral obesity. *Russian journal of cardiology*. 2015;4 (120): 49–54. Russian (Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А.,
7. Шенкова Н. Н. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4 (120): 49–54. doi:10.15829/156040712015044954)
7. Assmann G., Cullen P., Schut H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal*. 1998;19 (Suppl A): 2–11.
8. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Ed. Oganov R.G.M.: GNYCPM, 2007. Russian (Суммарный сердечнососудистый риск: от теории к практике; Под ред. Р. Г. Оганова. М.: ГНИЦ ПМ, 2007).
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. et al. Information and features of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: a study of the ESSERF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;4(15): 2937. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечнососудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;4 (15): 2937).
10. National recommendations of the Russian society of cardiology and the National society of preventive cardiology «Cardiovascular prevention 2017» <https://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/202017.pdf> [25 dec 2019]. Russian (Национальные рекомендации Российского кардиологического общества и Национального общества профилактической кардиологии «Кардиоваскулярная профилактика 2017» <https://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/202017.pdf> [25 декабря 2019]).
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations OССН-RCO-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58 (S6). Russian (Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-КО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58 (S6). doi:10.18087 / cardio. 2475)
12. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a

- workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121 (4 Pt 1): 1244-63.
13. Wassmann S. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *European Heart Journal Supplements.* 2004;6 (Suppl H).
  14. Podzolkov V.I., Tarzimanov A.I. New generation of blockers of receptors of angiotensin. M.: Planida, 2013. Russian (Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида, 2013).
  15. Carey R.M. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30 (4): 339-47.
  16. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89 (2A): 3A10A.
  17. Nedogoda S.V. PPAR $\gamma$  activation is a key advantage of telmisartan and its combinations. *Cardiology news.* 2016;1:21-5. Russian (Недогода С.В. PPAR $\gamma$  активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. Новости кардиологии. 2016;1:215).
  18. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of> [25 dec 2019]
  19. Clinical pharmacology. Textbook. Ed. by V.G. Kukes, D.A. Sychev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 1024 p. Russian (Клиническая фармакология: учебник; Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.).
  20. Clinical pharmacology: a national guidelines Ed. by of Yu. B. Belousov, V.G. Kukes. M.: GEOTAR-Media, 2014. 976 p. Russian (Клиническая фармакология: национальное руководство; Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.).
  21. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 113-33.
  22. Halimov Yu. Sh., Kadin S.V. Telmisartan and new perspectives of blood pressure control and nephroprotection in patients with diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy.* 2009; 8: 6-11. Russian (Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2009; 8: 6-11).
  23. Wienen W., Huel N., Van Meel J. et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2013; 110 (1): 245-252.
  24. Calkin A.C., Thomas M.C. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
  25. Benson S.C., Pershadsingh H., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension.* 2004; 43: 993-1002.
  26. Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR $\gamma$ -inducing property. *Med Hypotheses* 2005; 64: 476-478.
  27. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71 (6): 1269-324.
  28. Pavlova O.S. Therapeutic possibilities and advantages of telmisartan application in daily clinical practice. *Medical news.* 2016;10: 14-18. Russian (Павлова О.С. Терапевтические возможности и преимущества применения телмисартана в ежедневной клинической практике. Медицинские новости. 2016;10:14-18).
  29. White W.B., Giles T., Bakris G.L. et al. Ambulatory blood pressure monitoring from the MICCAT-2 trial. *Am. Heart J.* 151 (1): 176-184.
  30. Lacourciere Y., Neutel J.M. et al. The PRISMA investigators. *Am. J. Hypertens.* 2006;19 (1): 104-112.
  31. Williams B., Lacourciere Y., Schumacher H. et al. The PRISMA II investigators. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23 (9): 610-619.
  32. Neldam S., Edwards C. The ATHOS investigators. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006;16:151-160.
  33. Evdokimova G.A., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Features of the use of candesartan in clinical practice. *Consilium medicum.* 2016; 18 (1): 54-59. Russian (Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium medicum. 2016; 18 (1): 54-59).
  34. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
  35. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372 (9644): 1174-83.
  36. Ripley T.L. The power to TRANSCEND. *Lancet.* 2008;372 (9644): 1128-30.
  37. Lin J.W., Chang C.H., Caffrey J.L., et al. *Hypertension.* 2014;63 (5): 968-976.
  38. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359 (12): 1225-37.
  39. Diener H.C. Preventing stroke: the PROGRESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl.* 2009;27 (5): 313-6.



40. Li N.C., Lee A., Whitmer R.A. et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:5465.
41. Kazumasa K., Hanyu H., Sakurai H. et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:207214.
42. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res*. 2006; 29 (11): 849–56.
43. Chujo D., Yagi K., Asano A. et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2007; 30 (12): 1205–10. doi: 10.1291/hypres.30.1205
44. Драпкина О.М., Фомичева Е.И. Cardiometabolic properties of telmisartan: new perspectives for use. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015; 11 (6): 650–654. Russian [Драпкина О. М, Фомичева Е.И. Кардиометаболические свойства телмисартана: новые перспективы для использования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11 (6): 650–654].
45. Suksomboon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37:3; 319–27.
46. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartin: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J of the American Society of Hypertension*. 2013; 7:3; 229–35.
47. Suksomboon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37 (3): 31927.
48. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (metaanalysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99 (7): 100612.
49. Tocci G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a metaanalysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24 (5): 58290.
50. Antoniou T., Camacho X., Yao Zh. et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2013;185 (12): 103541.
51. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network metaanalysis. *Lancet*. 2015;385 (9982): 204756.
52. Sharma A.M., Hollander A., Koster J. on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2005;63 (4): 2507.



# Обновленные европейские рекомендации по предиабету, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям: мнение российских экспертов

**М. Н. Мамедов<sup>1</sup>, О. А. Шацкая<sup>2</sup>, И. З. Бондаренко<sup>2</sup>, С. Г. Канорский<sup>3</sup>,  
Ю. Ш. Халимов<sup>4</sup>, П. В. Агафонов<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия.

<sup>4</sup> ФГБ Военно-образовательное учреждение ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

## Эксперты

**Мамедов Мехман Ниязиевич\***, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, Россия.

**Шацкая Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

**Бондаренко Ирина Зиятовна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела кардиологии и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

**Канорский Сергей Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия.

**Халимов Юрий Шавкатович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБ Военно-образовательное учреждение ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

**Агафонов Павел Владимирович**, кандидат медицинских наук, докторант при кафедре военно-полевой терапии ФГБ Военно-образовательное учреждение ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

*В 2019 году на очередном Конгрессе Европейского общества кардиологов (31 августа—4 сентября 2019 года, Париж, Франция) были представлены обновленные рекомендации по предиабету, сахарному диабету (СД) и сердечно-сосудистым заболеваниям, разработанные экспертами двух европейских обществ. В обновленных рекомендациях кроме систематизированных данных представлены приоритеты сахароснижающей терапии с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов, целевые уровни липидов у больных СД в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и правила применения антитромботической терапии.*

*Приводятся комментарии российских экспертов по широкому спектру вопросов, представленных в европейских рекомендациях.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, предиабет, сердечно-сосудистые заболевания, рекомендации.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 20.11.2019 г.

Принята: 22.01.2020 г.

## **Updated European guidelines on pre-diabetes, diabetes and cardiovascular disease: Opinion of Russian experts**

M. N. Mamedov<sup>1</sup>, O. A. Shatskaya<sup>2</sup>, I. Z. Bondarenko<sup>2</sup>, S. G. Kanorskiy<sup>3</sup>, U. Sh. Khalimov<sup>4</sup>, P. V. Agafonov<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> The National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

<sup>3</sup> Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

<sup>4</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

### **Experts**

**Mamedov N. Mehman**, M.D., PhD., doctor of sciences, Head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious diseases of the Department of Comorbidities Prevention of National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Shatskaya A. Olga**, M.D., PhD, senior researcher of the department of cardiology and endovascular surgery of the National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Bondarenko Z. Irina**, M.D., PhD, doctor of sciences, senior researcher of the department of cardiology and endovascular surgery of the National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Kanorskiy G. Sergey**, M.D., PhD., doctor of sciences, Head of the Internal Medicine Department № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Khalimov U. Sh.**, M.D., PhD., doctor of sciences, the Department of Military-Field therapy, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

*The updated ESC Guidelines on pre-diabetes, diabetes and cardiovascular disease developed by the experts of two European societies were introduced at the 2019 ESC Congress of Cardiology (August 31—September 4 in Paris, France). The updated guidelines present information on prioritizing different types of hypoglycemic therapy based on its cardiovascular effects; target lipid levels in diabetes patients depending on cardiovascular risk; information on antiplatelet therapy administration.*

*We present Russian experts' comments on the broad spectrum of questions that were introduced in the updated guidelines.*

**Key words:** diabetes, pre-diabetes, cardiovascular disease, guidelines.

**Conflict of interests:** None declared.

### **Список сокращений**

АД — артериальное давление

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДАД — диастолическое артериальное давление

ЗПА	— заболевание периферических артерий	рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФП	— фибрилляция предсердий
иДПП-4	— ингибитор дипептидилпептидазы-4	ФР	— фактор риска
ИМ	— инфаркт миокарда	ХС ЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛЖ	— левый желудочек	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
НГЛТ2	— натрий-глюкозный котранспортер 2 типа	ADA	— Американская диабетическая ассоциация
рГПП-1	— рецепторы глюкагоноподобного пептида 1 типа	HbA1c	— гликированный гемоглобин
СД	— сахарный диабет	PCSK9	— пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		

В 2019 году на очередном Конгрессе Европейского общества кардиологов (31 августа—4 сентября 2019 года, Париж, Франция) были представлены обновленные рекомендации по предиабету, сахарному диабету (СД) и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Этот документ является совместной разработкой Европейского общества кардиологов (руководитель группы Francesco Cosentino, Швеция) и Европейской ассоциации по изучению СД (руководитель группы Peter Grant,

Великобритания). В обновленных рекомендациях, кроме систематизированных данных, представлены приоритеты сахароснижающей терапии с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов, целевые уровни липидов у больных СД в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и правила применения антитромботической терапии [1].

Ниже представлены комментарии российских экспертов в отношении основных положений европейских рекомендаций по предиабету, СД и ССЗ.

## Эпидемиология и определение сахарного диабета

*М. Н. Мамедов*

СД является серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Отмечается неуклонный прирост его распространенности до 10% в развивающихся странах, в первую очередь, в Китае и Индии. По данным 2017 года СД страдают около 60 млн взрослых европейцев, у половины которых он еще не диагностирован. В целом, к 2045 году ожидается увеличение числа больных СД более, чем до 600 млн человек. Наряду с этим вызывает тревогу «омоложение» СД [2].

Классификация СД и предиабета основана на рекомендациях ВОЗ (2006/2011) и ADA (2019) [2,3]. Для определения возможного влияния пола, этнической принадлежности и возраста на диагностические критерии требуется проведение дальнейших исследований.

Под термином предиабет подразумевается нарушение гликемии натощак, а также нарушение толерантности к глюкозе, которые являются промежуточным этапом в развитии СД 2 типа [4].

Для диагностики СД могут быть использованы различные методы. В частности, СД диагностирует-

ся с помощью определения глюкозы в плазме натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c). Пероральный тест толерантности к глюкозе применяется для диагностики нарушения толерантности к глюкозе. Эксперты рекомендуют проведение скрининга среди пациентов с установленными ССЗ с использованием уровней HbA1c и/или глюкозы натощак. Пероральный тест толерантности к глюкозе может применяться у этих пациентов в случае неубедительности вышеуказанных показателей [3,4].

### Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных диабетом и предиабетом

В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года была представлена стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД. В обновленных рекомендациях главный принцип стратификации риска не изменился [1].

К группе очень высокого риска относятся пациенты:

- с СД и установленными ССЗ или другим поражением органов-мишеней;

- с наличием трех и более факторов риска (ФР);
- с СД 1 типа продолжительностью >20 лет.

К группе высокого риска относятся пациенты с продолжительностью СД  $\geq 10$  лет без поражения органов-мишеней и других дополнительных ФР, тогда как в группу умеренного риска включены молодые пациенты (с СД 1 типа <35 лет или СД 2 типа <50 лет) с продолжительностью СД <10 лет, без других ФР.

Пациенты с предиабетом в зависимости клинического статуса и наличия других факторов риска (ФР)/поражения органов мишеней также могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Но в целом стратификация риска у пациентов с предиабетом проводится аналогично общей популяции, то есть применяются стандартные шкалы.

### **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом**

Профилактика ССЗ среди пациентов с нарушением углеводного обмена подразумевает применение комплексных мер, включая изменение образа жизни (диету, физическую активность, борьбу с табакокурением), применение лекарственной терапии для достижения целевых уровней гликемии, артериального давления (АД), липидов и антиагрегантной терапии с целью первичной и вторичной профилактики [6–12].

Принципы изменения образа жизни остаются прежними: это уменьшение потребления калорийной пищи, широкое применение средиземноморской диеты и умеренная физическая активность  $\geq 150$  мин/неделю, которые при комплексном применении могут предотвращать СД и его осложнения [1].

### **Артериальная гипертензия**

Артериальная гипертензия является одним из распространенных заболеваний у пациентов с СД (>60% случаев), а также часто ассоциируется с предиабетом, что может быть обусловлено наличием ожирения и гиперинсулинемии [13]. Многочисленные клинические исследования демонстрируют, что оптимальный контроль АД снижает риск микро- и макрососудистых осложнений. Целевые уровни АД в последние годы пересмотрены, что обусловлено результатами ряда крупных исследований. Для пациентов с СД целевой уровень систолического АД составляет до 130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст., а у пожилых пациентов

с СД — 130–139 мм рт.ст. Целевой уровень диастолического АД у пациентов с СД составляет <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.

По-прежнему ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются важными составляющими комбинированной антигипертензивной терапии. Блокаторы кальциевых каналов или диуретики могут применяться в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В большинстве случаев у пациентов с СД двойная антигипертензивная терапия рекомендуется как стартовое лечение. Важно отметить, что у пациентов с предиабетом риск развития СД ниже при использовании иАПФ или БРА нежели бета-блокаторов или диуретиков [1,14].

### **Коррекция нарушений липидного обмена**

В рекомендациях представлены новые целевые уровни для пациентов с СД в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска:

- при СД 2 типа и умеренном риске ССЗ целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет <2,5 ммоль/л;
- при СД 2 типа и высоком сердечно-сосудистом риске целью является уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или его снижение минимум на 50%;
- при СД 2 типа и очень высоком сердечно-сосудистом риске рекомендуется достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ЛПНП не менее 50%.

Статины по-прежнему являются препаратами первого выбора, и, если увеличение их дозы до максимально переносимой не обеспечивает достижения целевых уровней ХС ЛПНП, рекомендовано добавлять эзетимиб, то есть применять комбинированную липидснижающую терапию [15,16]. Если высокие дозы статинов в сочетании с эзетимибом не обеспечивают достижения целевых уровней ХС ЛПНП, пациентам с очень высоким риском рекомендуется назначать ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Больным с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов рекомендуется снижение массы тела (в первую очередь за счет уменьшения потребления быстро усваиваемых углеводов и алкоголя) рекомендуется назначение фибратов. В последние годы все чаще обсуждается вопрос о коррекции факторов риска у больных СД 1 типа. Это в первую очередь относится к пациентам высокого

риска ССЗ. В данном случае статины рекомендуются независимо от исходного уровня ХС ЛНПН, что подчеркивает важность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме этого у бессимптомных пациентов с СД 1 типа старше 30 лет статины также могут быть рассмотрены для коррекции гиперхолестеринемии. Женщинам детородного возраста статины не рекомендуются [1].

### Антиагрегантная терапия

В литературе неоднократно обсуждалась целесообразность применения антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики [17]. Результаты исследования ASCEND (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 15480 пациентов) свидетельствуют, что применение аспирина в дозе 100 мг/сутки с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД статистически значимо снижает суммарную частоту осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, транзиторную ишемическую атаку, смерть от сердечно-сосудистых причин;  $p=0,01$ ). Эксперты полагают, что в отсутствие противопоказаний аспирин (75–100 мг/сутки) может быть применен для первичной профилактики

у пациентов с СД и высоким/очень высоким риском ССЗ, тогда как пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском аспирин для первичной профилактики не рекомендуется [18]. Важным вопросом применения антиагрегантной терапии является ее безопасность, в частности вероятность желудочно-кишечного кровотечения. С целью защиты желудка и профилактики желудочно-кишечных кровотечений при использовании низких доз аспирина могут применяться ингибиторы протонной помпы [19].

### Многофакторное лечение

В условиях коморбидности, СД в сочетании с наличием двух и более ФР и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском для его снижения необходимо рассматривать сочетанную терапию. Согласно данным клинических исследований сочетанная терапия для коррекции гипергликемии, АГ и дислипидемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 75%. При этом оптимальная стратегия многофакторного лечения с целью первичной и вторичной профилактики не установлена. Отсутствуют и данные о гендерных особенностях многофакторного вмешательства [20,21].

### Литература/References

- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas—8th Edition*. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> [June 14 2019].
- American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 2014;37:S81-S90.
- World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia*. Report of a WHO/IDF consultation. [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/) [June 14 2019].
- Shahim B., Gyberg V., De Bacquer D., Kotseva K., De Backer G., Schnell O., Tuomilehto J., Wood D., Ryde ´n L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:21.
- Sattar N., Rawshani A., Franzen S., Rawshani A., Svensson A.M., Rosengren A., McGuire D.K., Eliasson B., Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228–2237.
- American Diabetes Association. *Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care* 2018;41:S38-S50.
- Evert A.B., Boucher J.L., Cypress M., Dunbar S.A., Franz M.J., Mayer-Davis E.J., Neumiller J.J., Nwankwo R., Verdi C.L., Urbanski P., Yancy W.S. Jr. *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. *Diabetes Care* 2014;37:S120-S143.
- Bartnik M., Ryde ´n L., Malmberg K., Ohrvik J., Standl E., Ferrari R., Simoons M., Soler-Soler J. Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-77.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-442.

11. Balk E.M., Earley A., Raman G., Avendano E.A., Pittas A.G., Remington P.L. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163:437-451.
12. Bloomfield H.E., Koeller E., Greer N., MacDonald R., Kane R., Wilt T.J. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491-500.
13. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., Callender T., Perkovic V., Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-615.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
15. Chait A., Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;17:112.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E.H., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
17. Patrono C., Morais J., Baigent C., Collet J.P., Fitzgerald D., Halvorsen S., Rocca B., Siegbahn A., Storey R.F., Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1760-1776.
18. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529-1539.
19. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H., Holland L., Wilson K., Bhalra N., Hawkey C., Hochberg M., Hunt R., Laine L., Lanasa A., Patrono C., Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231-241.
20. Sandbaek A., Griffin S.J., Sharp S.J., Simmons R.K., Borch-Johnsen K., Rutten G.E., van den Donk M., Wareham N.J., Lauritzen T., Davies M.J., Khunti K. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care.* 2014;37:2015-2023.
21. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358: 580-591.

## Лечение ишемической болезни сердца у пациентов с преддиабетом и сахарным диабетом

*О. А. Шацкая, И. З. Бондаренко*

Нарушения углеводного обмена ухудшают прогноз больных с ССЗ [1–3]. Распространенность СД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) достигает 20–30 %, 70 % — имеют впервые выявленный СД или нарушенную толерантность к глюкозе, в связи с чем всем больным с ИБС рекомендуется систематически оценивать гликемический статус [4,5].

Согласно многочисленным исследованиям хороший гликемический контроль снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у больных СД [6]. При этом акцент делается на том, что этот контроль должен быть безопасным для больных с ССЗ, то есть индивидуально должны определяться целевые значения гли-

кемии. Умеренно интенсивный контроль гликемии доказал свою эффективность по сравнению с более жестким контролем, при котором повышается риск гипогликемии, что отрицательно влияет на риск возникновения и исход сердечно-сосудистых событий [7–10]. Кроме того, интенсивный контроль гликемии в сочетании с неудовлетворительным гликемическим профилем также негативно влияет на частоту кардиоваскулярных осложнений [11–13].

Впервые за всю историю изучения СД представлены доказательства сердечно-сосудистого преимущества использования сахароснижающих препаратов у пациентов с ССЗ с очень высоким/высоким кардиоваскулярным риском.

Изучение сердечно-сосудистой безопасности является одной из главных задач при проведении клинических исследований. В настоящее время в центре внимания находятся новые сахароснижающие препараты — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (НГЛТ2).

Опираясь на результаты исследований агонистов ГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND и PIONEER) [14–18], ингибиторов НГЛТ2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 и CREDESCENCE) [19–22], данные классы препаратов рекомендованы больным СД 2 типа с ССЗ или очень высоким/высоким кардиоваскулярным риском, независимо от того, получает ли пациент метформин или нет.

Преимущества агонистов ГПП-1 наиболее вероятно обусловлены уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, тогда как ингибиторы НГЛТ2, по-видимому, уменьшают частоту конечных точек, связанных с сердечной недостаточностью.

Несмотря на отсутствие крупномасштабных рандомизированных клинических исследований по оценке влияния метформина на сердечно-сосудистые события, на сегодняшний день доказано, что длительное использование метформина оказывает кардиопротективное действие, снижает риск ИМ у пациентов с СД 2 типа и ожирением, улучшает прогноз ССЗ [23,24].

Основной целью лечения ИБС у больных СД является снижение риска развития и прогрессирования осложнений, а также снижение уровня смертности. Рекомендуемая антиишемическая терапия включает использование бета-адреноблокаторов, ингибиторов иАПФ, нитратов и антагонистов кальция.

У больных с СД, перенесших ИМ, особенно в сочетании с сердечной недостаточностью (фракция

выброса — менее 40%), длительный пероральный прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению уровня смертности. Предпочтение следует отдавать карведилолу и небивололу, которые улучшают чувствительность к инсулину и не оказывают отрицательного влияния на гликемический профиль [25,26].

Применение иАПФ рекомендуется для профилактики основных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности у всех больных СД и стабильной ИБС или острым коронарным синдромом и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [27]. При непереносимости иАПФ целесообразно назначать БРА II. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ [25,28].

Использование нитратов и блокаторов кальциевых каналов показано для облегчения симптомов стенокардии у больных, получающих бета-адреноблокаторы или при наличии противопоказаний к данной группе препаратов [29].

Лечение гиперхолестеринемии является одной из главных задач для профилактики сердечно-сосудистых событий и снижения кардиоваскулярной смертности как у больных СД 2 типа, так и у больных СД 1 типа. В настоящее время статины являются препаратами первой линии у пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП [30]. Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендуется комбинированная терапия с эзетимибом [31,32]. У пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, с постоянным высоким уровнем ХС ЛПНП, несмотря на лечение максимально переносимой дозой статина в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов рекомендуются ингибиторы PCSK9 [33–36].

## Литература/References

1. Ritsinger V., Tanoglicdi E., Malmberg K., Nasman P., Ryden L., Tenerz A., Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:23–32.
2. Shahim B., De Bacquer D., De Backer G., Gyberg V., Kotseva K., Mellbin L., Schnell O., Tuomilehto J., Wood D., Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care.* 2017;40:1233–1240.
3. Lenzen M., Ryden L., Ohrvik J., Bartnik M., Malmberg K., Scholte Op Reimer W., Simoons M.L. Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2006;27:2969–2974.
4. Arnold S.V., Lipska K.J., Li Y., McGuire D.K., Goyal A., Spertus J.A., Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormal-



- ities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168:466–470.e1.
5. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., Malmberg K., Pyorala K., Simoons M., Standl E., Soler-Soler J., Ohrvik J. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880–1890.
  6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–853.
  7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Mancía G., Liu L., Mogensen C.E., Pan N., Poulter C., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan, B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
  8. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Grimm R.H. Jr., Cutler J.A., Simons-Morton D.G., Basile J.N., Corson M.A., Probstfield J.L., Katz L., Peterson K.A., Friedewald W.T., Buse J.B., Bigger J.T., Gerstein H.C., Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.
  9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
  10. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D, Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139.
  11. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M., Collet J.P., Landoni G., Castella M., Dunning J., Gudbjartsson T., Linker N.J., Sandoval E., Thielmann M., Jeppsson A., Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:5–33.
  12. Bhamidipati C.M., LaPar D.J., Stukenborg G.J., Morrison C.C., Kern J.A., Kron I.L., Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:543–551.
  13. Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D., Gebhart S., Grogan M., Ocampo S., Sopko G., Ramirez J.A., Schneider D., Frye R.L.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2529–2540.
  14. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
  15. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsboll T.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
  16. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F.G., Franco D.R., Jeppesen O.K., Lingvay I., Mosenzon O., Pedersen S.D., Tack C.J., Thomsen M., Vilsboll T., Warren M.L., Bain S.C.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
  17. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr, Granger C.B., Jones N.P., Leiter L.A., Rosenberg A.E., Sigmon K.N., Somerville M.C., Thorpe K.M., McMurray J.J.V., Del Prato S.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519–1529.
  18. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J., Riesmeyer J.S., Riddle M.C., Ryden L., Xavier D., Atisso C.M., Dyal L., Hall S., Rao-Melacini P., Wong G., Avezum A., Basile J., Chung N., Conget I., Cushman W.C., Franek E., Hancu N., Hanefeld M., Holt S., Jansky P., Keltai M., Lanás F., Leiter L.A., Lopez-Jaramillo P., Cardona Muñoz E.G., Pirags V., Pogossova N., Raubenheimer P.J., Shaw J.E., Sheu W.H., Temelkova-Kurktschiev T.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–130.
  19. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.

20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondou N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
21. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G., Zelniker T.A., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Ruff C.T., Gause-Nilsson I.A.M., Fredriksson M., Johansson P.A., Langkilde A.M., Sabatine M.S.; DECLARE\_TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
22. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., Agarwal R., Bakris G., Bull S., Cannon C.P., Capuano G., Chu P.L., de Zeeuw D., Greene T., Levin A., Pollock C., Wheeler D.C., Yavin Y., Zhang H., Zinman B., Meininger G., Brenner B.M., Mahaffey K.W.; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–2306.
23. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., Chu Y., Iyoha E., Segal J.B., Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740–751.
24. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39:179–190.
25. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
26. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
27. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation.* 1998;97:2202–2212.
28. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–1321.
29. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E.H., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
31. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., De Ferrari G.M., Ruzyllo W., De Lucca P., Im K., Bohula E.A., Reist C., Wiviott S.D., Tershakovec A.M., Musliner T.A., Braunwald E., Califf R.M.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
32. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalan R., Spinar J., Park J.G., White J.A., Bohula E.A., Braunwald E.; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571–1582.
33. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R.; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
34. Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Deedwania P., De Ferrari G.M., Murphy S.A., Kuder J.F., Gouni-Berthold I., Lewis B.S., Handelsman Y., Pineda A.L., Honarpour N., Keech A.C., Sever P.S., Pedersen T.R. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941–950.

35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Jukema J.W., Lecroq G., Mahaffey K.W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M.T., Sasiela W.J., Tamby J.F., Tricoci P., White H.D., Zeiher A.M., Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107.
36. Ray K.K., Colhoun H.M., Szarek M., Baccara-Dinet M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Budaj A.J., Diaz R., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Jukema J.W., Loizeau V., Lopes R.D., Moryusef A., Murin J., Pordy R., Ristic A.D., Roe M.T., Tunon J., White H.D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G., Committees O.O., Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:618–628.

## Хроническая сердечная недостаточность

*С. Г. Канорский*

Предиабет и СД ассоциируются с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной или сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и 30–40% участников современных исследований лечения ХСН страдали СД [1,2]. В свою очередь пациенты с ХСН без СД подвержены повышенному риску развития СД, а патофизиология такого влияния требует дальнейшего изучения [3]. При сочетании СД и ХСН, особенно со сниженной ФВЛЖ, значительно повышается риск госпитализации из-за прогрессирования ХСН, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин [4]. Предиабет и недиагностированный СД у пациентов с ХСН связаны с более высоким риском смерти и других неблагоприятных клинических исходов [5], что указывает на целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена в этой популяции.

Основными причинами ХСН у пациентов с СД являются ИБС, АГ, профилактика и лечение которых способны снижать риск манифестации ХСН. Авторы новых европейских рекомендаций по лечению СД, предиабета и ССЗ 2019 г. признают патогенетическую роль в развитии ХСН прямого влияния инсулинорезистентности/гипергликемии на миокард, но одновременно не подтверждают наличие убедительных доказательств существования специфической диабетической кардиомиопатии [6].

Изучение результативности различных способов лечения ХСН показало сопоставимую эффективность всех стандартных схем лекарственной и немедикаментозной терапии при наличии и отсутствии СД. Исключением является алискирен, который не рекомендуется пациентам с СД из-за риска серьезных нежелательных явлений [7]. иАПФ, БРА II, сакубитрил/валсартан, способные уменьшать

риск развития СД, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, рекомендуется назначать в низких дозах с последующим их повышением, контролируя уровень калия и креатинина в крови. Также для лечения ХСН у больных с СД рекомендованы бета-адреноблокаторы и, по показаниям, ивабрадин, дигоксин, диуретики, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, сердечная ресинхронизирующая терапия, аортокоронарное шунтирование при двух- или трехсосудистой ИБС. Вместе с тем трансплантация сердца при терминальной стадии ХСН в меньшей степени улучшала 10-летнюю выживаемость пациентов при наличии СД [8].

Исследования сердечно-сосудистых исходов при СД обеспечили основу для внесения изменений в новые европейские рекомендации по лечению СД, предиабета и ССЗ 2019 г. у пациентов с СД и высоким риском возникновения или уже существующей ХСН. Для лечения СД в таких случаях следует в первую очередь назначать ингибиторы НГЛТ2, способные тормозить развитие ХСН, снижать число госпитализаций по поводу декомпенсации и смертность пациентов [9,10]. Более того, на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2019 года были представлены результаты исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, значительно снижал суммарный риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу декомпенсации, а также смерти от всех причин у больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ не только у больных с СД, но и без диабета [11]. Несмотря на отсутствие однозначного понимания механизма подобного прогностического эффекта ингибиторов НГЛТ2, сами результаты лечения не вызывают сомнений и открывают новые перспективы лечения ХСН.

## Нарушения ритма сердца

СД предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий (ФП) посредством вегетативной дисфункции, электромеханического и структурного ремоделирования миокарда, вариабельности гликемии, предсердной экстрасистолии. При сочетании СД и ФП значительно повышается риск инсульта, ХСН и смерти от ССЗ и других причин [12], что указывает на необходимость агрессивной коррекции ФР сердечно-сосудистых осложнений в такой ситуации. Учитывая слабую выраженность симптомов ФП у части больных, требуется активное выявление данной аритмии с помощью доступных методов регистрации электрокардиограммы. Пероральные антикоагулянты следует широко применять для снижения риска инсульта при ФП, но у больных СД необходимо тщательно контролировать изменения функции почек, чтобы избежать передозировки из-за уменьшения выведения этих препаратов [13].

Наличие СД ассоциируется с повышенным примерно в четыре раза риском внезапной сердечной смерти, как у мужчин, так и у женщин. Причины, лежащие в основе повышенной уязвимости и электрической нестабильности у пациентов с СД, вероятно, связаны с эпизодами гипогликемии во время интенсивной гликемизирующей терапии [14], с кардиальной автономной нейропатией [15], способствующих удлинению интервала QT. Частота внезапной сердечной смерти значительно выше у пациентов с СД и ФВ ЛЖ менее 35% [16]. Таким больным показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, а при одновременном расширении комплекса QRS — аппарата с возможностью проведения кардиальной ресинхронизирующей терапии [17]. У пациентов с СД и желудочковыми нарушениями ритма сердца рекомендовано проводить такие же диагностические исследования (электрокардиография, в том числе при физической нагрузке, эхокардиография, коронарография или магнитно-резонансная томография), как и у больных без СД. Их задача — выявление структурной патологии сердца, наличие которой влияет на прогноз больше, чем само нарушение ритма. Аналогичным, при наличии и отсутствии СД, является и подавление аритмии лекарственными средствами (бета-адреноблокаторы, собственно антиаритмические препараты) или с помощью катетерной абляции.

## Заболевания периферических артерий

В качестве периферических рассматриваются все артерии, кроме аорты, коронарных и внутричерепных артерий [18]. Заболевания периферических артерий (ЗПА) значительно чаще встречается по мере увеличения продолжительности СД, при субоптимальном гликемическом контроле, наличии известных факторов сердечно-сосудистого риска [19]. Атипичные симптомы со стороны нижних конечностей из-за сопутствующей нейропатии со сниженной болевой чувствительностью приводят к поздней диагностике ишемии, указывая на актуальность скрининга ЗПА. Рекомендуется определять лодыжечно-плечевой индекс, величина которого менее 0,9 (или более 1,4 в результате кальциноза) обычно указывает на наличие ЗПА и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода [19,20]. Пациентам с перемежающейся хромотой рекомендованы физические тренировки минимум по 30–45 мин 3 раза в неделю, хотя их эффективность ниже при СД [21]. Тщательное лечение гипергликемии способно улучшать исходы при угрожающей ишемии нижних конечностей [22]. При тяжелом инвалидизирующем ЗПА следует применять реваскуляризацию, когда это возможно, и только при ее неудаче рассматривать ампутацию [18]. В исследовании COMPASS у больных с ЗПА (44% с СД) комбинированное лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и аспирином 100 мг 1 раз в день за период наблюдения 23 месяца снижало риск неблагоприятных событий со стороны нижних конечностей, включая ампутацию, на 46% ( $p=0,0037$ ) по сравнению с монотерапией аспирином [23]. Эти данные позволили рекомендовать комбинированную антитромботическую терапию пациентам с высоким ишемическим риском для предупреждения сосудистых осложнений со стороны артерий нижних конечностей (класс рекомендаций IIa).

Атеросклеротическое поражение сонной артерии должно быть быстро исключено у всех пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом, хотя систематический скрининг не рекомендуется. Реваскуляризацию сонной артерии по-прежнему предлагается рассматривать у бессимптомных лиц при наличии одного или нескольких ФР инсульта (предшествующей транзиторной ишемической атаке/инсульте, ипсилатеральному немому инфаркту мозга, прогрессированию стеноза, бляшкам высокого риска), а также при риске периперационного инсульта или смерти менее 3%

и ожидаемой продолжительности жизни больного более 5 лет [18]. Пациентам с симптомами реваскуляризация сонной артерии показана при стенозе более 70 %, и ее следует рассмотреть при стенозе более 50 %, если предполагаемая частота периперационного инсульта или смерти менее 6 % [18]. Эндартерэктомия сонных артерий остается стандартом лечения, в то время как стентирование может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с высоким риском осложнений эн-

дартерэктомии [18]. В послеоперационном периоде оба эти способа вмешательства обеспечивают одинаковую защиту от повторного инсульта и одинаковую частоту повторных процедур реваскуляризации [24]. Реваскуляризация сонных артерий у пациентов с СД ассоциируется с более высоким риском периперационного инсульта и смерти [25], последующего рестеноза при использовании как эндартерэктомии, так и стентирования [26].

## Литература/References

- Dauriz M., Targher G., Temporelli P.L., Lucci D., Gonzini L., Nicolosi G.L., Marchioli R., Tognoni G., Latini R., Cosmi F., Tavazzi L., Maggioni A.P.; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005156.
- Packer M., O'Connor C., McMurray J.J.V., Wittes J., Abraham W.T., Anker S.D., Dickstein K., Filippatos G., Holcomb R., Krum H., Maggioni A.P., Mebazaa A., Peacock W.F., Petrie M.C., Ponikowski P., Ruschitzka F., van Veldhuisen D.J., Kowarski L.S., Schactman M., Holzmeister J.; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376:1956–1964.
- Demant M.N., Gislason G.H., Kober L., Vaag A., Torp-Pedersen C., Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2014;57:1595–1600.
- Dauriz M., Targher G., Laroche C., Temporelli P.L., Ferrari R., Anker S., Coats A., Filippatos G., Crespo-Leiro M., Mebazaa A., Piepoli M.F., Maggioni A.P., Tavazzi L.; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* 2017;40:671–678.
- Tripodskiadis F., Giamouzis G., Parissis J., Starling R.C., Boudoulas H., Skoularigis J., Butler J., Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:744–758.
- Seferovic P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36:1718–1727.
- Rosano G.M.C., Seferovic P., Farmakis D., Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:149–151.
- Kilic A., Weiss E.S., George T.J., Arnaoutakis G.J., Yuh D.D., Shah A.S., Conte J.V. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:699–704.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G., Zelniker T.A., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Ruff C.T., Gause-Nilsson I.A.M., Fredriksson M., Johansson P.A., Langkilde A.M., Sabatine M.S.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print].
- Du X., Ninomiya T., de Galan B., Abadir E., Chalmers J., Pillai A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Poulter N., Lip G.Y., Patel A.; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009;30:1128–1135.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., SuwalSKI P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962.

14. Chow E., Bernjak A., Williams S., Fawdry R.A., Hibbert S., Freeman J., Sheridan P.J., Heller S.R. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63:1738–1747.
15. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176.
16. Junttila M.J., Barthel P., Myerburg R.J., Makikallio T.H., Bauer A., Ulm K., Kiviniemi A., Tulppo M., Perkiomaki J.S., Schmidt G., Huikuri H.V. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*. 2010;7:1396–1403.
17. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., Cleland J., Deharo J.C., Delgado V., Elliott P.M., Gorenek B., Israel C.W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P.E. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
18. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Bjorck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T, Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Rother J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.
19. Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526.
20. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes F.G., Murray G.D., Butcher I., Heald C.L., Lee R.J., Chambless L.E., Folsom A.R., Hirsch A.T., Dramaix M., deBacker G., Wautrecht J.C., Kornitzer M., Newman A.B., Cushman M., Sutton-Tyrrell K., Fowkes F.G., Lee A.J., Price J.F., d'Agostino R.B., Murabito J.M., Norman P.E., Jamrozik K., Curb J.D., Masaki K.H., Rodriguez B.L., Dekker J.M., Bouter L.M., Heine R.J., Nijpels G., Stehouwer C.D., Ferrucci L., McDermott M.M., Stoffers H.E., Hooi J.D., Knottnerus J.A., Ogren M., Hedblad B., Witteman J.C., Breteler M.M., Hunink M.G., Hofman A., Criqui M.H., Langer R.D., Fronck A., Hiatt W.R., Hamman R., Resnick H.E., Guralnik J., McDermott M.M. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
21. Lyu X., Li S., Peng S., Cai H., Liu G., Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8:363–377.
22. Singh S., Armstrong E.J., Sherif W., Alvandi B., Westin G.G., Singh G.D., Amsterdam E.A., Laird J.R. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307–314.
23. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P., Aboyans V., Alings M., Kakkar A.K., Keltai K., Maggioni A.P., Lewis B.S., Stork S., Zhu J., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Commerford P.J., Vinereanu D., Pogossova N., Ryden L., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Misselwitz F., Varigos J.D., Vanassche T., Avezum A.A., Chen E, Branch K., Leong D.P., Bangdiwala S.I., Hart R.G., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229.
24. Li Y., Yang J.J., Zhu S.H., Xu B., Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0180804.
25. Hussain M.A., Bin-Ayeed S.A., Saeed O.Q, Verma S., Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg*. 2016;63:1099–1107.
26. Lal B.K., Beach K.W., Roubin G.S., Lutsep H.L., Moore W.S., Malas M.B., Chiu D., Gonzales N.R., Burke J.L., Rinaldi M., Elmore J.R., Weaver F.A., Narins C.R., Foster M., Hodgson K.J., Shepard A.D., Meschia J.F., Bergelin R.O., Voeks J.H., Howard G., Brott T.G.; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:755–763.

## Профиль кардиоваскулярной безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа

*Ю. Ш. Халимов, П. В. Агафонов*

Исследованиями последних лет показано различное влияние отдельных классов сахароснижающих препаратов на наиболее частые заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения. Актуальность этого аспекта подтверждается принятым в 2008 году решением FDA о повышении требований к регистрации противодиабетических препаратов. Они должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем [1]. Вместе с тем, до последнего времени в современной диабетологии не были четко сформулированы принципы использования препаратов для лечения СД 2 типа с учетом их влияния на риск развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Большим шагом вперед в данном вопросе явились новые Рекомендации по предиабету, диабету и заболеваниям сердечно-сосудистой системы Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета 2019 г., где на основании результатов крупных рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов весь арсенал сахароснижающих препаратов разделен на группы в зависимости от их профиля кардиоваскулярной безопасности.

К препаратам, несомненно повышающим риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ХСН, отнесены гипогликемизирующие средства из класса тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон) [2] и ингибитор дипиптедилпептидазы-4 (иДПП-4) саксаглиптин [3], которые повышали частоту госпитализаций больных СД 2 типа по поводу ХСН. Наибольший риск наблюдался у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\leq 60$  мл/мин, а также повышенным исходным уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP. Таким образом, розиглитазон, пиоглитазон и саксаглиптин противопоказаны при сочетании СД 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также при высоком риске развития ХСН.

К группе сахароснижающих препаратов, которые могут увеличивать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, отнесен инсулин, задерживающий натрий и воду в орга-

низме, а также производные сульфонилмочевины, применение которых сопряжено с высоким риском гипогликемии. Использование данных препаратов при патологии сердечно-сосудистой системы может рассматриваться только после назначения метформина и препаратов с позитивным влиянием на прогноз [4].

Препараты с нейтральным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы включают ингибиторы альфа-глюкозидазы и ингибиторы ДПП-4 (кроме саксаглиптина). По данным крупного проспективного исследования ингибитора альфа-глюкозидазы акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистым заболеванием (исследования ACE) было показано, что акарбоза не влияет на частоту крупных нежелательных явлений со стороны сердца (MACE) [5]. Всесторонняя оценка кардиоваскулярной безопасности проводилась в отношении представителей группы ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). К настоящему времени проведено пять крупных проспективных исследований в популяции пациентов с СД 2 типа, где оценивались сердечно-сосудистые эффекты таких ингибиторов ДПП-4 как саксаглиптин (SAVOR-TIMI 53) [6], алоглиптин (EXAMINE) [7], ситаглиптин (TECOS) [8] и линаглиптин (CARMELINA, CAROLINA) [9]. В четырех из этих исследований получено статистически значимое подтверждение не меньшей безопасности по сравнению с плацебо в отношении первичного комплексного сердечно-сосудистого исхода (для препаратов алоглиптин, ситаглиптин и линаглиптин). Вместе с тем, ни один из представителей класса глиптинов не показал значимой пользы со стороны сердечно-сосудистой системы в исследуемой популяции пациентов (с длительным течением ССЗ и СД 2 типа).

Кроме того, к препаратам с позитивным влиянием на сердечно-сосудистую систему относят метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (rГПП-1) и ингибиторы НГЛТ2. К настоящему времени крупномасштабных рандомизированных исследований, направленных на оценку влияния метформина на риск сердечно-сосудистых осложнений, не проводилось. Вместе с тем, наблюдательные исследования и исследования на основе баз данных показали улучшение сердечно-

сосудистого прогноза при длительном применении метформина [10]. В Рекомендациях 2019 г. сообщается, что использование метформина следует рассмотреть у пациентов с избыточной массой тела и СД 2 типа без ССЗ, либо с умеренным сердечно-сосудистым риском (класс рекомендаций IIa).

Для оценки влияния на сердечно-сосудистые исходы препаратов группы агонистов рецепторов ГПП-1 проведено семь рандомизированных исследований у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Известно, что препараты данной группы обладают позитивным влиянием на некоторые параметры сердечно-сосудистой системы, включая умеренное снижение САД и уменьшение массы тела, а также непосредственные положительные эффекты в отношении сердца и сосудов [11]. Не меньшая безопасность по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых исходов показана для ликсисенатида (исследование ELIXA) [12], эксенатида (исследование EXSCEL) [13] и дулаглутид (исследование REWIND) [14]. Для таких препаратов как лираглутид (исследование LEADER) [15] и семаглутид (SUSTAIN-6, PIONEER-6) [16,17] отмечено значимое снижение частоты сердечно-сосудистых исходов, что свидетельствует о позитивном профиле сердечно-сосудистой безопасности. Постепенное улучшение исходов в процессе лечения данными препаратами может свидетельствовать о том, что позитивные эффекты могут быть связаны с замедлением процессов атерогенеза.

Наилучшие результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности отмечены для препаратов из группы ингибиторов НГЛТ2. Этот вывод основан на результатах четырех рандомизированных исследований у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Так, по данным исследования EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин значимо снижал частоту развития комбинированного первичного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистую смерть, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт) по сравнению с плацебо, причем наиболее выраженное влияние отмечалось в отношении сердечно-сосудистой смерти. [18] Положительные эффекты другого представителя данного класса канаглифлозина показаны в исследованиях CANVAS и CREDENCE: отмечено значимое снижение первичной сердечно-сосудистой конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт) и госпитализаций по поводу ХСН, в том числе у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого

риска (с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией). [19] При изучении дапаглифлозина в рамках исследования DECLARE-TIMI 58 значимого снижения «больших» сердечно-сосудистых событий (MACE) не наблюдалось, однако использование дапаглифлозина приводило к снижению частоты комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН. Положительные эффекты представителей данной группы противодиабетических препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы не связаны с выраженностью гипогликемического действия и развиваются раньше, чем происходит снижение массы тела пациентов. Быстрое и значительное снижение числа госпитализаций по поводу ХСН во всех четырех исследованиях может свидетельствовать о том, что положительный сердечно-сосудистый профиль данной группы препаратов объясняется влиянием на параметры гемодинамики (снижение объема циркулирующей плазмы, непосредственное влияние на метаболизм и функцию кардиомиоцитов). В результате это приводит к снижению числа явлений, связанных с ХСН [20]

Важно отметить, что для инициации сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа высокого или очень высокого риска (то есть у большинства больных) впервые рекомендовано вместо метформина использовать монотерапию ингибиторами НГЛТ2 или агонистами рГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. В случае недостаточной эффективности монотерапии пациентам дополнительно назначают метформин, а при сохранении нецелевых значений гликемии последовательно добавляют препарат из групп ингибиторов НГЛТ2 или агонистов рГПП-1 (неиспользованных ранее), ингибитор ДПП-4, базальный инсулин, производные СМ.

У этой же категории пациентов СД 2 типа (высокого и очень высокого риска), ранее получавших противодиабетические препараты, в проводимую терапию необходимо включить ингибитор НГЛТ2 или агонист рГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. При сохранении недостаточного контроля гликемии — последовательно добавляют еще один препарат из ранее не использованной группы ингибиторов НГЛТ2 или агонистов ГПП-1, ингибитор ДПП-4, базальный инсулин, производные СМ. Необходимо подчеркнуть, что в качестве приоритетного выбора у больных с СД 2 типа высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска следует назначать эмпаглифлозин



или лираглутид (класс рекомендаций IB) с доказанным снижением риска смерти. Таким образом, представители групп агонистов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ2 должны быть рекомендованы для ис-

пользования у пациентов с СД 2 типа и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском в качестве приоритетных, независимо от предшествующего лечения.

## Литература/References

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December 2008.
2. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G., Skene A.M., Massi-Benedetti M., Yates J., Tan M., Spanheimer R., Standl E., Dormandy J.A.; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30:2773-2778.
3. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2015;132 (15): e198.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
5. Holman R.R., Coleman R.L., Chan J.C.N., Chiasson J.L., Feng H., Ge J., Gerstein H.C., Gray R., Huo Y., Lang Z., McMurray J.J., Ryden L., Schroder S., Sun Y., Theodorakis M.J., Tendera M., Tucker L., Tuomilehto J., Wei Y., Yang W., Wang D., Hu D., Pan C.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-886.
6. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B., Ohman P., Frederich R., Wiviott S.D., Hoffman E.B., Cavender M.A., Udell J.A., Desai N.R., Mosenzon O., McGuire D.K., Ray K.K., Leiter L.A., Raz I.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
7. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L., Perez A.T., Fleck P.R., Mehta C.R., Kupfer S., Wilson C., Cushman W.C., Zannad F.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
8. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., Josse R., Kaufman K.D., Koglin J., Korn S., Lachin J.M., McGuire D.K., Pencina M.J., Standl E., Stein P.P., Suryawanshi S., Van de Werf F., Peterson E.D., Holman R.R.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2324-2332.
9. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., Cooper M.E., Kahn S.E., Marx N., Alexander J.H., Pencina M., Toto R.D., Wanner C., Zinman B., Woerle H.J., Baanstra D., Pfarr E., Schnaidt S., Meinicke T., George J.T., von Eynatten M., McGuire D.K.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:69-79.
10. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., Chu Y., Iyoha E., Segal J.B., Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:740-751.
11. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849-870.
12. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., Lawson F.C., Ping L., Wei X., Lewis E.F., Maggioni A.P., McMurray J.J., Probstfield J.L., Riddle M.C., Solomon S.D., Tardif J.C.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
13. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C., Choi J., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Marso S.P., Ohman P., Pagidipati N.J., Poulter N., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
14. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J., Riesmeyer J.S., Riddle M.C., Ryden L., Xavier D., Atisso C.M., Dyal L., Hall S., Rao-Melacini P., Wong G., Avezum A., Basile J., Chung N., Conget I., Cushman W.C., Franek E., Hancu N., Hanefeld M., Holt S., Jansky P., Keltai M., Lanan F., Leiter L.A., Lopez-Jaramillo P., Cardona Munoz E.G., Pirags V., Pogossova N., Raubenheimer P.J., Shaw J.E., Sheu W.H., Temelkova-Kurktschiev T.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
15. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B.,

- Bergenstal R.M., Buse J.B.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
16. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsboll T.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
17. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F.G., Franco D.R., Jeppesen O.K., Lingvay I., Mosenzon O., Pedersen S.D., Tack C., Thomsen M., Vilsboll T., Warren M.L., Bain S.C.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*;doi:10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
18. Zinman B., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Wanner C., Ferrari R., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Kempthorne-Rawson J., Newman J., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebocontrolled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
19. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R., Mahaffey K.W., Fulcher G., Meininger G., Erondy N., Desai M., Shaw W., Vercruysse F., Yee J., Deng H., de Zeeuw D.; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-393.
20. Marx N., McGuire D.K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37:3192-3200.



## Правила для авторов

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

Редакция: ноябрь, 2018 г.

**ВНИМАНИЕ!** Правила вступают в действие с ноября 2018 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com). Адрес официального сайта журнала — <http://www.heart-vdj.com>

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

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

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

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

цепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И 2)** обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И 3)** окончательное утверждение для публикации рукописи **И 4)** согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

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

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

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

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

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

**Пример оформления:**

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

Пример оформления:

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

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

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

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

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

Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами

- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

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

**Резюме с ключевыми словами** — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом представляемой рукописи: *в структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), *в неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Оформление графиков, схем и рисунков** — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах

«MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

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

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

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

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

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

## V. Оформление списка литературы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Примеры оформления ссылок:**

##### *Цитирование статьи:*

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

##### *Русскоязычные источники с транслитерацией:*

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

##### *Цитирование книги:*

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

##### *Цитирование главы в книге:*

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

##### *Цитирование главы русскоязычной книги:*

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

##### *Цитирование Web-ссылки:*

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

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

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

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

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

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

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

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на

рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

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

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

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

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сайта, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

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

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

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, ори-

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

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

## **IX. Порядок публикации рукописей**

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

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

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

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

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

## **X. После публикации в журнале**

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

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

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

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

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

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

- у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчётах или экспериментах);
- выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т.е. случаи дублирующей публикации);
- она является плагиатом;
- описывает неэтичные исследования.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **XIV. Контактные данные**

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

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

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

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

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

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

#### **Подготовка статей**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой

публикации работы на условиях лицензии [Creative Commons Attribution License](#), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

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

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

## Приватность

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

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)



ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

## «КАРДИОПРОГРЕСС»

*знание, наблюдение, движение*



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

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

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

Контактный телефон: 007 965 236 1600

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

Москва, Россия