

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.12-008.46

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению

Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Сахарный диабет 2 типа не только увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности, но и утяжеляет её течение. В то же время эффективного лечения, способного улучшить прогноз данной группы пациентов, на данный момент не существует. В обзоре представлены имеющиеся экспериментальные и клинические данные о возможном патогенезе изменений, наблюдающихся у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом, а также рассмотрены основные группы медицинских препаратов, в том числе экспериментальных, которые могут оказаться перспективными у данной группы больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНсФВ, сахарный диабет, ИНГК-2, обзор

Для цитирования: Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):6-15. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.

Контактное лицо: Антон Андреевич Борисов, anton.boriso.2016@gmail.com

Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options

A.A. Borisov, A.D. Gvozdeva, F.T. Ageev

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus is known to increase the risk of the development of heart failure with preserved ejection fraction and worsen its symptoms. To date, no specific treatment has been shown to reduce morbidity and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. In this review, the authors summarized the existing evidence on how diabetes mellitus can promote the development and progression of heart failure with preserved ejection fraction. The authors also addressed medications including experimental ones that can potentially be beneficial in patients of this group.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, review

For citation: Borisov A.A., Gvozdeva A.D., Ageev F.T. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):6-15. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.

Corresponding author: Anton A. Borisov, anton.boriso.2016@gmail.com

Введение

Сердечная недостаточность и сахарный диабет — заболевания, представляющие собой важнейшую проблему современного здравоохранения. Распространённость этих патологий прогрессивно увеличивается с каждым годом, и они всё чаще сопутствуют друг другу. Так, более 40% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) страдают сахарным диабетом (СД) [1], в то время как у пациентов с СД явления СН наблюдаются в 10-23% случаев [2].

СД является одним из основных факторов риска развития СН, способствуя поражению как коронарного русла, так и структурных компонентов миокарда, приводя к развитию диабетической кардиомиопатии.

СД также влияет и на прогноз пациентов с СН, что в основном связано с развитием макро- и микрососудистых осложнений. Так, по данным крупного регистра, у пациентов с СН и СД, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, показатель трехлетней выживаемости оказался на 28% ниже, чем у пациентов без диабета [3].

Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса

Понятие о сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) возникло относительно недавно. Первые публикации [4, 5] по данной проблеме появились в Американском кардиологическом журнале в 1984 и 1985 гг. Тем не менее, на сегодняшний день уже более 50% всех пациентов с СН имеют сохранную фракцию выброса [6], и распространённость СНсФВ продолжает увеличиваться с каждым годом [7].

Важно отметить, что на данный момент нет лечения, улучшающего прогноз пациентов с СНсФВ. Стандартное лечение СН, направленное на подавление нейрогормональной триады, хорошо зарекомендовавшее себя у пациентов со сниженной фракцией выброса, не оказывает какого-либо значимого влияния на прогноз пациентов с СНсФВ. Этот вопрос был изучен в четырех крупных рандомизированных исследованиях: CHARM-PRESERVED [8], PEP-CHF [9], I-PRESERVE [10] и TOPCAT [11], и ни в одном из них статистически значимого улучшения прогноза не наблюдалось.

Сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса и сахарный диабет

Сочетание СНсФВ и СД встречается всё чаще, и каждое из заболеваний ухудшает прогноз другого. Так, было показано, что пациенты с СНсФВ, страдающие СД, моложе и более склонны к ожирению, артериальной гипертензии (АГ) и почечной недостаточности, чем пациенты СНсФВ без СД [12]. Для пациентов с СД также была характерна большая толщина и масса стенок и больший объем камер сердца. Несмотря на то, что некоторые параметры систолической и диастолической функций были схожи у пациентов с СД и без него, у первых определяет-

ся тенденция к повышению давления наполнения левого желудочка [12]. Для пациентов с СНсФВ, страдающих СД, также характерны более низкий уровень качества жизни, повышенная частота госпитализаций и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [13].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза СНсФВ у пациентов с СД

СД играет важную роль в развитии и прогрессировании СНсФВ, приводя к структурным изменениям сердца и сосудов (эндотелиальной дисфункции, фиброзу и гипертрофии кардиомиоцитов, а также отложению конечных продуктов гликирования в миокарде) [14]. Помимо этого СД, а также часто сопутствующие ему ожирение и АГ способствуют поддержанию в организме хронического низкоинтенсивного провоспалительного статуса, сопровождающегося активацией реактивных форм кислорода, нарушением синтеза оксида азота, повышением жесткости миокарда и его гипертрофии [15]. Большое влияние на течение заболевания оказывает также потеря «метаболической гибкости» миокарда.

Метаболическая гибкость миокарда

Основным энергетическим субстратом миокарда здорового человека являются жирные кислоты, бета-окисление которых обеспечивает 70 – 90% общей потребности миокарда в энергии. На остальные 10 – 30% приходится окисление глюкозы. Данная «метаболическая гибкость», обусловленная наличием разных субстратов для получения энергии, крайне важна для адекватной работы миокарда, особенно при физической нагрузке.

В миокарде пациента, страдающего СД, происходит переход от использования глюкозы в сторону полного или практически полного использования жирных кислот (ЖК), что приводит к метаболически «негибкому» ЖК-зависимому состоянию. Эти изменения в значительной степени обусловлены повышением уровня ЖК, триглицеридов и незатерифицированных ЖК в миокарде пациентов с СД [12]. Данный факт можно объяснить тем, что захват ЖК кардиомиоцитами гормонально не регулируется, в связи с чем диспропорционально высокие количества ЖК поступают в сердце по градиенту концентрации, подавляя захват глюкозы. В результате необходимый уровень аденозинтрифосфата (АТФ) обеспечивается только бета-окислением ЖК, которое хоть и в состоянии обеспечить кардиомиоциты необходимым количеством энергии, но требует в полтора раза больше кислорода чем окисление глюкозы, что в конечном счете неизбежно приводит к оксидативному стрессу.

Жесткость миокарда и конечные продукты гликирования

Неотъемлемым состоянием, сопровождающим течение СД, является гипергликемия. В связи с повышенным уровнем глюкозы крови в миокарде начинает протекать процесс гликирования (неферментативного гликози-

лирования) интерстициальных белков, который играет ключевую роль в патогенезе СНсФВ у пациентов с СД. Продукты гликирования в дальнейшем ковалентно связываются с аминоклассами белков, формируя межколлагеновые соединения [16]. Данные коллагеновые связи приводят к повышению жесткости миокарда, и нарушению диастолической функции сердца.

Способность миокарда к диастолическому расслаблению определяется жесткостью двух его отделов: внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов [17]. Жесткость внеклеточного матрикса определяется общим количеством коллагена, долей коллагена 1 типа и межколлагеновыми связями, количество которых значительно возрастает за счет конечных продуктов гликирования (КПГ).

Отложение КПГ происходит не только в миокарде. Связи, формируемые между коллагеном 1 типа и эластином в сосудах, приводят к повышению их жесткости и вносят вклад в формирование системной артериальной гипертензии [18], которая способствует развитию и прогрессированию СНсФВ.

Изоформы титина

Нарушение диастолической функции миокарда также тесно связано с соотношением в нем различных изоформ титина. Титин является одним из самых больших белков в организме человека, который играет значительную роль в процессе расслабления миокарда. В кардиомиоцитах титин экспрессируется в двух основных изоформах: N2BA и N2B, — среди которых вторая обладает большей ригидностью. В кардиомиоцитах соотношение изоформ титина контролируется сигнальными путями ФИ-3К/ПКВ (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), которые регулируются гормонами щитовидной железы. Однако было показано, что эти же пути могут активироваться посредством гиперинсулинемии [17], сопровождающей течение СД 2 типа. В результате соотношение изоформ титина сдвигается в пользу большего количества ригидной формы N2B, что приводит к увеличению жесткости кардиомиоцитов и тем самым, как обсуждалось ранее, к нарушению диастолической функции миокарда.

Помимо уже описанного механизма, у пациентов с СД возможно ещё большее увеличение жесткости кардиомиоцитов за счет образования дисульфидных связей внутри молекулы титина [19]. Этот процесс потенцируется окислительным стрессом, сопровождающим течение сахарного диабета.

Провоспалительный статус, окислительный стресс и липотоксичность

Согласно современным представлениям, в патогенезе СНсФВ основная роль отводится именно системному воспалению. Основными заболеваниями, способствующими поддержанию провоспалительного статуса в организме, являются СД и часто сопутствующие ему ожирение и артериальная гипертензия. Воспаление, поддерживаемое этими заболеваниями, приводит к

активации реактивных форм кислорода, замедлению синтеза оксида азота и запускает целый каскад событий, приводящих к повышению жесткости миокарда и его гипертрофии [15].

Как обсуждалось выше, общее количество свободных ЖК и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в миокарде повышается. Важной особенностью НЭЖК является то, что они не подвергаются бета-окислению и накапливаются во внутриклеточном пространстве кардиомиоцитов. При реакции промежуточного продукта НЭЖК (пальмитоил-КоА) и аминокислоты серин образуется церамид. Известно, что церамид посредством активации каспазы 3 и цитохрома С запускает процесс апоптоза клеток [20], что также играет немаловажную роль в патогенезе СНсФВ.

Повышенные уровни свободных ЖК и НЭЖК, а также гипергликемия посредством модификации инсулинового сигнала приводят к активации протеинкиназы С. В миокарде протеинкиназа С (ПКС) участвует в регуляции проницаемости мембран клеток, сократимости кардиомиоцитов и гомеостазе внеклеточного матрикса. У пациентов с СД функции всех вышеперечисленных процессов нарушаются.

Также ПКС способна активировать такие вещества, как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и фактор роста соединительной ткани (CTGF). ПКС способствует синтезу ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), предсердного натрийуретического пептида и онкогена c-Fos [21]. В некоторых исследованиях было отмечено, что у пациентов с СД происходит активация конкретной изоформы протеинкиназы С — ПКС- β . Избыточная экспрессия данной формы ПКС при изучении на мышцах приводила к повышению уровней предсердного натрийуретического пептида (ПНП), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF β -1) и коллагенов IV и VI типов. Предполагается, что все вышеупомянутые вещества так или иначе участвуют в патогенезе СНсФВ. В настоящее время изобретены прямые ингибиторы ПКС- β , одним из которых является рубоксистерин. В модели СД и СНсФВ на грызунах применение рубоксистерина приводило к улучшению диастолической функции, снижению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению объема внеклеточного матрикса [22]. Эффект достигался благодаря ингибированию трансформирующего фактора роста бета (TGF- β).

Изменение сигнальных путей инсулина

Захват глюкозы кардиомиоцитами регулируется инсулином, гормоном, вырабатываемым β -клетками поджелудочной железы. Данную функцию инсулин реализует с помощью транспортеров 1 и 4 типа (GLUT-1 и GLUT-4), среди которых в миокарде наиболее распространен GLUT 4. Известно, что у пациентов с СД синтез GLUT-4 значительно замедляется, что приводит к снижению захвата глюкозы, что в свою очередь приводит к повышению синтеза инсулина и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия посредством активации протеинкиназы В (ПКВ) активирует сигнальный путь ФИ-3К/ПКВ [23], который

запускает процессы, приводящие к увеличению размеров кардиомиоцитов. Чрезмерная стимуляция данного пути может приводить к развитию гипертрофии миокарда.

В то же время, гиперинсулинемия также приводит к активации ПКС, которая активирует трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [23].

Активация этих сигнальных путей способствует развитию гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, которые свойственны пациентам с СНсФВ и СД [24].

Дисфункция эндотелия

В настоящее время хорошо известно, что эндотелий не только выполняет барьерную функцию, но и представляет важную регуляторную систему, функционирующую посредством аутокринных и паракринных механизмов. Считается, что эндотелиальная дисфункция является центральным механизмом патогенеза СНсФВ. Основными проявлениями дисфункции эндотелия являются нарушение вазодилатации, усиление вазоконстрикции, повышение жесткости артерий и ускорение атерогенеза [25].

Эндотелием вырабатывается фермент — эндотелиальная NO-синтаза (оксид азота), которая необходима для синтеза оксида азота. У пациентов с СД, как уже упоминалось, ПКС обладает высокой активностью. Она активирует сигнальный путь NF- κ B, приводя к уменьшению синтезируемого NO, что, как уже описывалось выше, приводит к увеличению жесткости миокарда [26].

Особую роль в осуществлении межклеточного взаимодействия играют трансмембранные белки интегрины, которые являются важными рецепторами адгезии во внеклеточном веществе [27].

При участии интегринов регулируются такие биологические процессы, как пролиферация, гипертрофия кардиомиоцитов; трансформация эндотелиальной клетки в мезенхимальную; миграция и пролиферация фибробластов, а также дифференцировка миофибробластов [27].

У пациентов с СД структурные и механические изменения в гликированном внеклеточном матриксе приводят к изменению частоты активации интегринов, тем самым запуская вышеупомянутые процессы, а также приводя к изменению скорости экспрессии некоторых биологически активных веществ, в частности TGF- β .

Так в экспериментальных моделях СД была выявлена повышенная экспрессия интегрин α -11, который посредством активации TGF- β приводил к стимуляции дифференцировки миофибробластов и в конечном итоге к фиброзу миокарда [28].

Основные направления терапии пациентов с СНсФВ и СД

Известно, что СНсФВ намного более распространена среди пациентов с СД 2 типа (в отличие от пациентов с СД 1 типа), в связи с чем предполагается, что существуют механизмы, отличные от осложнений гипергликемии, которые вносят вклад в развитие СН [29].

В настоящее время ни один препарат не доказал своей эффективности в лечении СНсФВ [30], в связи с чем лечение таких пациентов в основном сводится к лечению сопутствующих патологий.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) наблюдается и при СД, и при СНсФВ [31]. РААС посредством ангиотензина II и альдостерона запускает ряд гипертрофических и профибротических каскадов, приводя к фиброзу и гипертрофии желудочков, вазоконстрикции и ремоделированию сосудов. Всё из вышеперечисленного способствует развитию СНсФВ. В связи с этим как для замедления прогрессирования СНсФВ, так и для лечения артериальной гипертензии большинство пациентов получают либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), либо блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Тем не менее, данные по вкладу ингибирования РААС в снижение частоты госпитализаций и смертности у пациентов с СНсФВ и СД по результатам разных исследований и метаанализов неоднозначны. В крупном исследовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), периндоприла, PER-CHF, у пожилых людей с сердечной недостаточностью (СН) приём препарата ассоциировался со снижением как частоты госпитализаций, так и смертности. Однако в исследовании было включено меньше, чем планировалось, количество пациентов, в связи с чем необходимого уровня статистической значимости достигнуто не было. По данным, полученным в исследовании кандесартана у пациентов с СН, CHARM-preserved, применение препарата умеренно снижало частоту госпитализаций по поводу СН. Однако схожих результатов в исследовании ирбесартана, I-PRESERVE, получить не удалось. В некоторых клинических исследованиях было показано, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов приводит к снижению смертности и уменьшению частоты госпитализаций у пациентов с СНсФВ [32]. Тем не менее, в исследовании TOPCAT применение спиронолактона у пациентов с СНсФВ не приводило ни к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, ни к уменьшению частоты госпитализаций по поводу СН. Однако при более детальном рассмотрении результатов исследования TOPCAT можно заметить, что в России и Грузии частота достижения первичной конечной точки была значительно ниже, чем в других странах участницах, что, по мнению некоторых экспертов, связано с включением Россией и Грузией менее тяжёлых пациентов, чем того требовало исследование. При исключении данных этих стран из анализа статистическая значимость первичной конечной точки достигалась, однако делать какие-либо заключения по результатам подобных манипуляций едва ли правомерно. Таким образом, итоговый результат программы TOPCAT всё-таки рассматривается как отрицательный. Стоит отметить, что на данный момент проводится новое исследование спиронолактона у пациентов с СНсФВ,

своего рода TOPCAT 2.0 — исследование SPIRRIT-HFPEF (NCT02901184), завершение которого ожидается летом 2022 г.

Таким образом, на данный момент результаты исследований по эффективности применения ингибиторов РААС при СНсФВ противоречивы.

Определённый интерес представляют антипролиферативные эффекты РААС, осуществляемые, в частности, АПФ-2 и ангиотензином 1-7 [33]. АПФ-2 широко распространен в организме человека и участвует в регуляции биологических процессов в фибробластах, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [34]. Данный фермент работает как противовес АПФ. Так АПФ превращает ангиотензин I в вазоконстриктор — ангиотензин II, в то время как АПФ-2 гидролизует ангиотензин II в вазодилататор — ангиотензин 1-7.

В недавних исследованиях удалось продемонстрировать связь между ингибированием АПФ-2 и развитием СНсФВ у мышей с СД 1 типа [34]. В этом исследовании снижение активности АПФ-2 приводило к ухудшению систолической и сосудистой функций. В настоящее время в качестве потенциального препарата для лечения СН рассматривается рекомбинантный человеческий АПФ-2 (рчАПФ2). В исследовании на мышах с СНсФВ рчАПФ 2 замедлял ангиотензин II-зависимое ремоделирование миокарда, уменьшая перегрузку давлением [34]. Действие ангиотензина 1-7 осуществляется путем активации рецептора Mass, сопряжённого с G-белком, в результате чего реализуются эффекты, обратные действию ангиотензина II [33]. В настоящее время созданы синтетические аналоги ангиотензина 1-7 и вещества, способные стимулировать АПФ-2. Обе группы данных веществ в перспективе могут внести значительный вклад в формирование стратегии лечения СНсФВ у пациентов с СД, однако на данный момент клинических исследований потенциальных препаратов еще не проводилось.

Каскад, активируемый оксидом азота

Эндотелиальная дисфункция является важнейшей частью патогенеза СД и посредством пути, активируемого оксидом азота, вносит вклад в формирование СНсФВ [35]. Активация пути NO приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который обладает антигипертрофическим и антифибротическим действием на сердце [35]. Лечение органическими нитратами и оксидом азота не представляет ценности в связи с формированием толерантности и снижением преднагрузки. Сейчас существует несколько препаратов, нацеленных на звенья каскада NO, способных влиять на микроваскулярную дисфункцию. В недавних исследованиях оценивалось действие стимуляторов растворимой гуанилатциклазы и ингибиторов непурилизина с целью активации пути цГМФ [36]. В ранних клинических испытаниях стимулятор растворимой гуанилатциклазы верицигуат хорошо переносился пациентами, а также был ассоциирован с улучшением качества жизни и отсутствием нарастания NT-proBNP

(N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа) [37]. Для пациентов с СНсФВ верицигуат показал эффективность по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [38]. В то же время в исследовании 2Б фазы VITALITY-HFPEF не было показано преимуществ верицигуата над плацебо по улучшению качества жизни или функциональной активности у пациентов с СНсФВ [39].

Ингибиторы непурилизина также представляют большой интерес как потенциальные препараты для лечения СНсФВ. В основе действия ингибиторов непурилизина лежит увеличение количества биологически активных натрийуретических пептидов, которые через стимуляцию гуанилатциклазы приводят к активации цГМФ. Единственный ингибитор непурилизина, применяющийся сейчас в клинических условиях, сакубитрил используется только в комбинации с валсартаном. В клинических испытаниях была показана его эффективность в снижении смертности у пациентов с СНсФВ [40]. В 3-й фазе исследования PARADIGM-HF, где сравнивались иАПФ и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и непурилизина (АРНИ), было показано преимущество сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом в снижении смертности и частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов с СНсФВ. Также в группе сакубитрила/валсартана наблюдался лучший контроль гликемии у пациентов с СД, о чём свидетельствовал более низкий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Возможность применения данного препарата у пациентов с СНсФВ оценивалась в исследовании PARAGON-HF, по результатам которого статистической значимости основной конечной точки достичь не удалось. Однако, как и с программой TOPCAT, при детальном анализе результатов исследования возникает множество вопросов. Во-первых, для достижения статистической значимости первичной конечной точки программы в целом не хватило 6–7 событий в группе валсартана, так как $p = 0,059$ в работе был близок к значимому. Во-вторых, если выполнить подгрупповой анализ, то можно заметить, что статистическая значимость основной конечной точки достигалась в разных подгруппах пациентов, в частности у пациентов старше 65 лет, у женщин, у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже медианы (57%). Таким образом, результат программы PARAGON HF нельзя считать строго отрицательным, необходимо более детальное изучение того, в каких подгруппах препарат показал преимущество и почему это произошло.

Бета-блокаторы

Главным эффектом бета-блокаторов на сердечно-сосудистую систему является снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ослабление симпатического тонуса. Несмотря на то, что подобные эффекты могут казаться крайне полезными при СНсФВ, данные исследований относительно применения данной группы препаратов также противоречивы. Так, в исследовании бисопролола и карведилола у пациентов с СНсФВ впервые

выявленным СД была показана их эффективность в снижении как смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, так и частоты госпитализаций по поводу СН [41]. В метаанализе применение бета-блокаторов при СНсФВ приводило к снижению смертности от всех причин, но не влияло на частоту госпитализаций [42]. В то время как в другом исследовании карведилола его эффективности при СНсФВ отмечено не было [41].

Диуретики

Диуретики применяются для лечения пациентов с СН вне зависимости от ФВ левого желудочка, причём предпочтение обычно отдается петлевым диуретикам [43]. Среди петлевых диуретиков наибольший интерес представляет торасемид, благодаря его антиальдостероновым эффектам. Тем не менее, исследований торасемида в группе пациентов с СНсФВ не проводилось [43].

Контроль гликемии

Для определения роли контроля гликемии у пациентов с СД стоит обратить внимание на данные нескольких крупных работ. Так, в исследовании UKPDS было показано, что снижение уровня HbA1c на 1% у пациентов с СД приводило к снижению частоты развития СН на 16%. В то же время в исследованиях ACCORD и ADVANCE доказать то, что только контроль гликемии снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, не удалось. Более того, у пациентов с уровнем HbA1c менее 7% наблюдались более тяжелые осложнения [44]. Таким образом, говорить о положительном влиянии только лишь контроля гликемии на сердечно-сосудистый прогноз на данный момент сложно. В то же время роль контроля гликемии у пациентов с СНсФВ и СД не изучалась.

Новые антигипергликемические препараты

В ранее проведенных исследованиях применялись такие препараты как метформин, сульфонилмочевины, инсулин и тиазолидиндионы. В настоящее время созданы новые антигипергликемические препараты, которые используются в комбинации с метформином и активно исследуются на предмет влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Это препараты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2).

Метформин

Метформин является одним из основных препаратов для лечения пациентов с СНсФВ и СД [45]. Его основной эффект заключается в повышении аденозинмонофосфат-зависимой (АМФ-зависимой) протеинкиназы, которая увеличивает захват глюкозы клетками и предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов [45]. В observational исследованиях было показано, что метформин улучшает прогноз пациентов с СН, однако конкретные механизмы,

с помощью которых достигается этот эффект, до конца не ясны. Предполагается, что при применении метформина имеет место формирование низкоэнергетических состояний, снижение веса и симпатической активности.

В недавнем метаанализе было показано положительное влияние метформина на прогноз пациентов с СНсФВ, однако все вошедшие в анализ исследования были observational, и большая часть из них — ретроспективные [46]. Однако в отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований говорить о влиянии на прогноз едва ли правомерно.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) — относительно новый класс препаратов для лечения СД. Их гликемический эффект достигается путем воздействия на активность инкретина и ГПП-1, а также изменения глюконеогенеза в печени. В исследовании SAVOR-TIMI 53 ингибитор ДПП-4, саксаглиптин, сравнивался с плацебо в группе пациентов с СД 2 типа, около 10,5% из которых имели СН. Доказать влияние саксаглиптина на основные конечные точки исследования (смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт) не удалось, более того, применение препарата было ассоциировано с большей частотой госпитализаций по поводу СН [47]. Были проведены еще 2 исследования: EXAMINE, где аллоглиптин сравнивался со стандартной терапией, и TECOS, где ситаглиптин сравнивался с плацебо. В обоих исследованиях влияния ингибиторов ДПП-4 на те же конечные точки показано не было, частота госпитализаций по поводу СН в исследовании EXAMINE была незначительно увеличена в группе пациентов, получающих препарат, в то время как в исследовании TECOS осталась неизменной. В связи с результатами SAVOR-TIMI 53, на данный момент не рекомендуется применять саксаглиптин у пациентов с СН.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Действие агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) оценивалось в четырёх исследованиях: ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL. В исследованиях ELIXA и EXSCEL было показано, что на частоту сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций по поводу СН агонисты ГПП-1 влияния не оказывают. Другие результаты были получены в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6, где применение агонистов ГПП-1 ассоциировалось со снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Показатели частоты госпитализаций по поводу СН в исследовании LEADER между группами лираглутида и плацебо не различались. Более того, в исследовании FIGHT применение лираглутида ассоциировалось с ухудшением прогноза у пациентов с СНсФВ. В связи с тем, что на настоящее время существует недостаточное количество данных об использовании агонистов ГПП-1 при СНсФВ, влияние их на прогноз СНсФВ у пациентов с СД остается неизученным.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2)

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2) блокируют реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальном извитом канальце нефрона, в результате чего достигается снижение уровня гликемии и артериального давления [48]. Эффекты препаратов этой группы оценивались в исследованиях EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS Program (канаглифлозин) и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин), данные которых использовались для проведения метаанализа [49]. Согласно его результатам, приём иНГК-2 имеет надежные преимущества по влиянию на частоту госпитализаций по поводу СН и прогрессирования болезни почек независимо от наличия у пациентов ССЗ, обусловленного атеросклерозом, или СН в анамнезе. Конкретные механизмы действия иНГК-2, обуславливающие такие результаты, не до конца ясны. Предлагаются, что при применении иНГК-2 снижение уровня реабсорбции глюкозы приводит к тому, что в качестве основного источника энергии начинают использоваться кетоновые тела [50]. По сравнению с глюкозой и ЖК кетоновые тела являются наиболее эффективным источником энергии, они ассоциированы с положительным влиянием на миокард у пациентов с СНсФВ и СД [51]. Так же предполагается, что положительные эффекты иНГК-2 могут достигаться частично благодаря снижению жесткости артерий и артериального давления.

Положительное влияние иНГК-2 на прогноз пациентов с СНсФВ было подтверждено в нескольких крупных исследованиях, таких как EMPEROR-Reduced и DAPA-HF. В ближайшее время ожидаются результаты исследования EMPEROR-Preserved, в котором оценивается влияния эмпаглифлозина на прогноз пациентов с СНсФВ вне зависимости от гликемического статуса.

В настоящее время в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии проводится рандомизированное клиническое испытание по оценке функциональных и гемодинамических эффектов эмпаглифлозина в сравнении со стандартной терапией пациентов с СНсФВ и СД 2 типа. В работе обследовано 70 пациентов: 35 — в группе эмпаглифлозина и 35 — в группе стандартной терапии по поводу СД 2 типа. Согласно результатам данного испытания, 6-месячный прием препарата сопровождался увеличением дистанции, пройденной во время теста с шестиминутной ходьбой, на 21 метр (95% доверительный интервал (ДИ) [6;34], $p = 0,004$), снижением давления наполнения ЛЖ (по E/e') в покое (12,4[7,6;17,3], 10,7[6,5;14,9], $p < 0,001$) и на пике физической нагрузки (16,9[11;22,8], 13,8[8,9;18,8], $p < 0,001$), уменьшением индекса объема ЛП (37,3[33,6;39,4], 34,5[32,0;35,2], мл/м², $p = 0,007$) и снижением митрального соотношения E/A (0,91[0,80;1,02], 0,87[0,76;0,97], $p = 0,04$). Таким образом было показано положительное влияния эмпаглифлозина на переносимость физических нагрузок и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с СНсФВ и СД 2 типа.

Заключение

Распространенность СНсФВ увеличивается с тревожной скоростью. По существующим прогнозам, к 2030 г. около 80% пациентов с СН будут иметь сохраненную фракцию выброса ЛЖ. При этом прогноз СНсФВ остается крайне неблагоприятным. И если в случае СН с низкой ФВ имеется тенденция к его улучшению на фоне лечения, то у пациентов с СНсФВ прогноз за последние два десятилетия практически не изменился.

Одним из значимых факторов, способствующих прогрессированию СНсФВ, является СД. Помимо поддержания провоспалительного статуса, лежащего в основе патогенеза СНсФВ, СД оказывает прямое повреждающее действие на миокард путем накопления в нём свободных радикалов кислорода и конечных продуктов гликирования. Таким образом, СД приводит к развитию дисфункции ЛЖ [50] и в целом к ухудшению прогноза СНсФВ [52].

В связи с тем, что в настоящее время основная цель лечения СД смещается от контроля гликемии к контролю сердечно-сосудистого риска, большой интерес для пациентов с СНсФВ и СД начинают представлять препараты иНГК-2 типа и агППП1. Именно на эти группы лекарственных средств ученые возлагают наибольшие надежды как в улучшении течения СНсФВ, так и в потенциальном улучшении прогноза.

СНсФВ является уже довольно широко распространенным заболеванием, о котором по-прежнему ещё совсем мало известно. Требуется больше исследований, посвящённых вопросам патогенеза СНсФВ, что позволит разработать новые подходы к лечению данного заболевания. В настоящее время терапия СНсФВ сводится к контролю сопутствующих заболеваний, что улучшает только качество жизни пациента. Улучшение же прогноза этих пациентов — цель, которая наиболее востребована, но к сожалению, еще не достигнута.

Финансирование

Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–259. DOI: 10.1056/nejmoa052256
- Zhou L, Deng W, Zhou L, Fang P, He D et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:171–184. DOI: 10.2174/157339909788920938
- Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, Novak M, Rosengren A. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation*. 2012;125:AP208
- Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*. 1984;54:778–82. DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80207-6
- Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55(8):1032–6. doi: 10.1016/0002-9149(85)90741-6
- Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction. In: Baliga RR, Haas GJ, eds. *Management of Heart Failure*. New York, NY: Springer Verlag; 2015;213–230. DOI: 10.1007/978-1-4471-6657-3_11
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724–735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
- van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
- Hegab Z, Gibbons S, Neyes L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2012;4:90–102. DOI: 10.4330/wjc.v4.i4.90
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932–43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
- Grützner A, Garcia-Manyes S, Kötter S, Badilla CL, Fernandez JM, Linke WA. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J*. 2009;97(3):825–34. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.05.037
- Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, et al. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(3):267–74. DOI: 10.1007/s003950170057
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859–66. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.859
- Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y, Prior DL, Advani A, et al. Inhibition of protein kinase C-beta by ruboxistaurin preserves cardiac function and reduces extracellular matrix production in diabetic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):129–37. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.765750
- Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2008;79:238–248. DOI: 10.1093/cvr/cvn093
- Sutton MGSJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2981. DOI: 10.1161/01.cir.101.25.2981
- Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:853–876. DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.89
- Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
- Civitarese RA, Kapus A, McCulloch CA, Connelly KA. Role of integrins in mediating cardiac fibroblast-cardiomyocyte cross talk: a dynamic relationship in cardiac biology and pathophysiology. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(1):6. DOI: 10.1007/s00395-016-0598-6

28. Talior-Volodarsky I, Connelly KA, Arora PD, Gullberg D, McCulloch CA. $\alpha 11$ integrin stimulates myofibroblast differentiation in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2012;96:265-275. DOI: 10.1093/cvr/cvs259
29. Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2136. DOI: 10.3390/ijms17122136
30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
31. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):632-643. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.026
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. DOI: 10.1056/NEJM1999023411001
33. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118:1313-1326. DOI: 10.1161/circresaha.116.307708
34. Patel VB, Bodiga S, Basu R, Das SK, Wang W, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis. *Circ Res*. 2012;110(10):1322-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268029
35. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:725-729. DOI: 10.4103/2230-8210.183826
36. Altara R, Giordano M, Nordén ES, Cataliotti A, Kurdi M, et al. Targeting Obesity and Diabetes to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:160. DOI: 10.3389/fendo.2017.00160
37. Lim SL, Lam CS, Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2050-2060. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv132
38. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
39. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521. DOI: 10.1001/jama.2020.15922. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(5):494.
40. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-1127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593
41. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, Aranda RM, Pedrosa MJ, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69(5):550-9. DOI: 10.1111/ijcp.12567
42. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e90555. DOI: 10.1371/journal.pone.0090555
43. Miller RJ, Howlett JG. Does heart rate really matter to patients with heart failure? *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):209-216. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000368
44. Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*. 2017;60(2):71-76. PMID: 28701888
45. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
46. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. DOI: 10.1186/s12933-020-01100-w
47. Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeyer H. Metformin in Diabetic Patients with Heart Failure: Safe and Effective? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7(6):417-422. DOI: 10.1007/s12170-013-0355-4
48. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
50. Faden G, Faganello G, De Feo S, Berlinghieri N, Tarantini L, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):309-16. DOI: 10.1016/j.diabetes.2013.07.004
51. Riggs K, Ali H, Taegtmeyer H, Gutierrez AD. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(7):292-7. DOI: 10.1089/met.2015.0038
52. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153

Информация об авторах

Борисов Антон Андреевич, врач-кардиолог, аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2397-7186. E-mail: anton.borisov.2016@gmail.com.

Гвоздева Анна Дмитриевна, врач-кардиолог, аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5684-9842. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com.

Агеев Фаиль Таипович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4369-1393. E-mail: ftageev@gmail.com.

Вклад авторов:

А.А. Борисов — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Гвоздева — обзор публикаций по теме статьи;

Ф.Т. Агеев — редакторская правка работы, обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Anton A. Borisov, PhD-fellow of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2397-7186. E-mail: anton.borisov.2016@gmail.com

Anna D. Gvozdeva, PhD-fellow of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5684-9842. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Fail T. Ageev, Dr. Sci. (Med.), professor of cardiology, head of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4369-1393. E-mail: ftageev@gmail.com

Authors contribution:

Anton A. Borisov — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Anna D. Gvozdeva — review of publications on the topic of the article.

Fail T. Ageev — review of the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 19.05.2021