



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста, занимающихся профессиональным спортом

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности

Стентирование сонно-подключичного шунта с целью первичной профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения

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

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

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Том 10, № 34, июнь 2022

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

Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioprogress.ru.

Главный редактор

Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора

Канорский С. Г., Россия

Научный редактор

Арабидзе Г. Г., Россия

Помощник главного редактора

Anna Arteyeva, Великобритания

Главные консультанты

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике

Деев А. Д., Россия

Международная редакционная коллегия

Adnan Abaci, Турция

Арабидзе Г. Г., Россия

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Митченко Е. И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Seth Baum, США

Хирманов В. Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю. А., Россия

Ответственный переводчик

Мосолова Е. С., Россия

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

Статьи для публикации отправлять

по e-mail: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

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

www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

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

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 10, Number 34, June 2022

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

EDITOR-IN-CHIEF

Mehman Mamedov, Russia

DEPUTY EDITOR

Sergey Kanorsky, Russia

ASSOCIATE EDITOR

Anna Arteyeva, UK

SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Grigory Arabidze, Russia

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building

2, Prospect Gostinichny 6, Moscow

127106, Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website:

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

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Articles for publication should be sent

to: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

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

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

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

Содержание

Обращение Главного редактора

Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Олесин А. И., Константинова И. В., Иванов В. С.

Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пронин А. Г., Сивохина Н. Ю., Рахматуллина А. Р., Глухов Д. К.

Прогнозирование неблагоприятных исходов тромбозмболии легочной артерий

Пушкина Я. А., Гончарова Л. Н., Сергутова Н. П., Левашова О. А., Аширова Н. А., Голюшева О. И.

Ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста, занимающихся профессиональным спортом

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности

Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф.

Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Алешин И. И.

Стентирование сонно-подключичного шунта с целью первичной профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения

Правила для авторов

Contents

3 Editor's welcome

4 Foreign medical reviews

LEADING ARTICLE

Olesin A. I., Konstantinova I. V., Ivanov V. S.

5 **The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome**

ORIGINAL ARTICLES

14 *Pronin A. G., Sivokhina N. Yu., Rakhmatullina A. R., Glukhov D. K.*

The prediction of adverse outcomes in patients with pulmonary embolism

23 *Pushkina Ya. A., Goncharova L. N., Sergutova N. P., Levashova O. A., Ashirova N. A., Golusheva O. I.*

Early markers of endothelial dysfunction in young professional athletes

REVIEW ARTICLE

33 *Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.*

Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities

44 *Volchkova N. S., Subkhankulova S. F.*

Diagnosis and management of anemia in clinical practice and its association with cardiovascular pathology

CLINICAL CASE REPORT

54 *Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Aleshin I. I.*

The stenting of carotid-subclavian shunt for the primary prevention of acute cerebrovascular accident

60 Guidelines for authors



Обращение Главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, тридцать четвертый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовые, оригинальные и обзорные статьи, а также показан разбор клинического случая.

Для раздела «Передовая статья» авторы из Санкт-Петербурга представили оригинальную работу. В этой статье рассмотрена первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом и предсердной экстрасистолией. В исследовании с участием 426 пациентов была использована медикаментозная антиаритмическая терапия препаратами I–III классов (за исключением амиодарона), а также модулированная кинезотерапия; пациенты наблюдались в течение одного года. Согласно полученным результатам, проведенная терапия позволила в среднем в 3 раза снизить частоту возникновения фибрилляции предсердия по сравнению с терапией, направленной на коррекцию АД, содержание глюкозы и липидов крови.

Раздел «Оригинальные статьи» состоит из двух статей. В первой статье анализируются прогностические критерии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ассоциированные с развитием смерти и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В исследование было включено 155 пациентов с ТЭЛА. По мнению авторов снижение ударного объема сердца, отношение правого желудочка к левому более 0,9, снижение АД менее 90/60 мм рт.ст., наличие синкопальных состояний в анамнезе, парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки, тромботическая окклюзия более 75% ветвей легочной артерии и повышение уровня плазменной концентрации тропонина у больных с ТЭЛА ассоциируются с наступлением смерти. Во второй статье изучаются ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у лиц, занимающихся профессиональным спортом, в зависимости от факторов риска и генетического полиморфизма. Обследовано 78 спортсменов в возрасте от 18 до 35 лет, занимающихся различными видами спорта. Результат исследования свидетельствует, что на фоне факторов риска выявлены повышенные значения скорости пульсовой волны, что характеризует раннюю стадию сосудистого ремоделирования при отсутствии влияния генетического полиморфизма ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В разделе «Обзорные статьи» представлены две статьи. Первая статья показывает результаты рандомизированных клинических исследований по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. В другой обзорной статье отражены основные причины развития дефицита железа в организме, особое внимание уделено дифференциальной диагностике анемий, особенностям течения анемий при коморбидных состояниях, в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также методам коррекции железодефицитных состояний.

В этом номере показан клинический случай по стентированию проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта с использованием дистальной системы церебральной протекции правым феморальным и левым радиальным доступами. Данный клинический случай демонстрирует возможности современной эндоваскулярной хирургии в лечении пациентов очень высокого риска развития острого нарушения мозгового кровообращения.

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

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

Обзор зарубежных медицинских новостей

Исследование «Метаболические профили хронического дистресса предсказывают будущий риск сердечно-сосудистых заболеваний» посвящено оценке дистресса на основе метаболитов, полученных путем измерений молекулярных биомаркеров у женщин, что может предсказать будущий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка дистресса на основе метаболитов была разработана с использованием данных случай-контроль от женщин в исследовании здоровья медсестер (NHS).

Данные были основаны на уровнях биомаркеров на образцах крови, взятых с 2000 по 2002 год, вопросниках для оценки депрессии, проведенных с 1992 по 2004 год, и вопросниках для оценки тревожности, проведенных в 1998 и 2004 годах.

Авторы пришли к выводу, что в когорте WHI-OS увеличение показателя дистресса на 1 стандартное отклонение показало отношение шансов (OR) 1,14 (95% ДИ 1,03–1,26) для случая ИБС после коррекции на известные факторы сердечно-сосудистого риска. В когорте с предварительным анализом увеличение показателя дистресса на 1 стандартное отклонение было связано с полностью скорректированным ОР 1,17 (95% ДИ 1,00–1,38) для случая ИБС; результаты были одинаковыми для мужчин и женщин.

По данным medRxiv.org, 2022

По мнению авторов из США, серьезные психические заболевания связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, даже у молодых. Такими заболеваниями могут быть биполярное расстройство и шизофрения. Они приводят к значительному увеличению сердечно-сосудистого риска.

Исследователи предположили, что необходимо оценить сердечный риск у лиц с тяжелыми психическими заболеваниями и отнестись с особым вниманием к профилактике диабета, ожирения и отказу от курения. Для этого необходим командный подход с участием врачей и членов семьи.

Для данного анализа исследователи оценили 579 924 пациента без и 11 333 пациента с серьезными психическими заболеваниями в рамках кластерного рандомизированного исследования поддержки принятия клинических решений в первичной медико-санитарной помощи, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с серьезными психическими заболеваниями.

Средний возраст участников — 45 лет. Женщины составляли 57,8% от группы с серьезными психическими заболеваниями и 54% от группы без серьезных психических заболеваний.

По данным <https://www.heart.org/>, 2022

Исследование посвящено изучению возможности скрининга пожилых пациентов на предмет выявления фибрилляции предсердий во время получения первичной медицинской помощи по аналогии измерения артериального давления, аускультации легких и контролю других жизненно важных показателей. Специалисты Mass General использовали устройства с одним выводом, подключенные к планшетному компьютеру, для обследования более 35 000 мужчин и женщин из 16 центров первичной медико-санитарной помощи, связанных с научно-исследовательской сетью больницы.

Эксперты разделились во мнениях относительно полезности подобного скрининга. Европейское общество кардиологов рекомендует проводить скрининг с помощью измерения пульса или ритма по ЭКГ в покое при посещении клиники пациентами в возрасте 65 лет и старше. Национальный фонд сердца Австралии и Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии выступили аналогичные руководящие принципы.

По данным Circulation, 2022

Проспективное когортное исследование показало, что бесплодие связано с более высоким риском развития сердечной недостаточности, особенно сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

Данные наглядно продемонстрировали, что женщины с бесплодием подвергались большему риску развития сердечной недостаточности в будущем, что было в основном связано с повышенным риском HFpEF, а не с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF).

Исследовательская группа проспективно оценила женщин в постменопаузе, с целью оценки возможного развития сердечной недостаточности. Было включено 38 528 женщин в постменопаузе, 14% из которых указали наличия бесплодия в анамнезе. Средний возраст составил 63 года. За 15 лет наблюдения сердечную недостаточность впервые выявили у 2373 женщин. Используя многомерную модель Кокса, исследователи оценили связь между бесплодием и подтипами сердечной недостаточности, которые включали HFpEF, HFrEF, а также общую сердечную недостаточность.

По данным Journal of the American College of Cardiology, 2022

Исследование ученых из Каролинского университетского госпиталя показало, что прием ацетилсалициловой кислоты перед операцией на аортальном клапане снижает распространенность аневризм восходящей части аорты на момент хирургического лечения.

В исследовании приняли участие 1468 пациентов, которым планировалось проведение операции на открытом сердце по поводу аневризмы восходящей части аорты и/или заболеваний аортального клапана. Трехстворчатый аортальный клапан был выявлен у 693 пациентов, двустворчатый — у 775. Эффект препарата выявлен только у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном. Относительный риск выявления аневризмы восходящей части аорты после приема аспирина у пациентов с трехстворчатым клапаном составил 0,68. По мнению авторов исследования, действие аспирина может быть связано с ингибированием воспалительного процесса, соединенного с циклооксигеназой-2. Уровень экспрессии циклооксигеназы-2 в слое интима-медия расширенной аорты оказался снижен на фоне приема аспирина.

По данным JAMA, 2022

Исследователи оценили влияние липопротеина (a) на развитие фибрилляции предсердий. Анализ показал: повышение уровня этих белков на каждые 50 нмоль/л увеличивает риск появления фибрилляции предсердий на 3%. При снижении его уровня на 80% абсолютный риск развития фибрилляции предсердий снизится на 0,4%, а относительный — на 8%. Такое же действие оказывает снижение индекса массы тела на 2 единицы или снижение уровня артериального давления на 5 мм рт.ст.

Липопротеин (a) — самостоятельный фактор риска развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и стеноза аортального клапана, что, в свою очередь, повышает риск развития фибрилляции предсердий. Однако анализ продемонстрировал, что только 39% влияния липопротеина (a) связано с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Действие липопротеина (a) не зависело от уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

По данным журнала JACC, 2022

Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом

Олесин А. И.¹, Константинова И. В.¹, Иванов В. С.²

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

²СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования — определить возможность применения фармакологической антиаритмической терапии (ААТ) и модулированной кинезотерапии (МК) у больных с метаболическим синдромом (МС) с предсердной экстрасистолией для первичной профилактики фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Наблюдалось 426 больных с МС с предсердной экстрасистолией в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем — 66,4±0,7 лет) с высоким риском развития первичной ФП (в течение одного года после включения в исследование). У 149 (34,97%) больных в качестве первичной профилактики ФП использовалась медикаментозная ААТ препаратами I–III классов (за исключением амиодарона), у 121 (28,40%) — МК, у остальных — коррекция артериального давления (АД), содержания глюкозы и липидов крови. После включения в исследование все пациенты наблюдались в течение одного года: конечной точкой наблюдения стало сохранение синусового ритма или регистрация ФП.

Результаты. При использовании у больных с МС с предсердной экстрасистолией в качестве первичной профилактики ФП индивидуализированной фармакологической антиаритмической терапии и МК регистрация пароксизмальной и персистирующей форм этой аритмии в течение одного года после первого обследования наблюдалась у 26,45% и 31,54% соответственно. Использование медикаментозной ААТ и МК у больных с МС позволило в среднем в 3 раза снизить развитие первичной ФП в сравнении с коррекцией потенциально модифицируемых компонентов МС.

Заключение. Применение как медикаментозной ААТ препаратами I–III классов, так и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС с предсердной экстрасистолией и риском ее развития ФП в течение одного года после первого обследования позволило в среднем в 3 раза снизить частоту возникновения этой аритмии в сравнении с терапией, направленной на коррекцию АД, содержания глюкозы и липидов крови.

Ключевые слова: метаболический синдром, первичная профилактика фибрилляции предсердий, антиаритмическая терапия, модулированная кинезотерапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (921) 329-52-92. E-mail: olesin58@mail.ru

Константинова Ирина Викторовна, канд. мед. 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. ORCID: 0000-0003-3350-3088

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

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Олесин А. И., Константинова И. В., Иванов В. С. Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 5–13. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-5-13

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 14.03.2022

Принята: 17.04.2022

The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Olesin A. I.¹, Konstantinova I. V.¹, Ivanov V. S.²

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

² "Elizavetinskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

Abstract

Objective. To assess the effectiveness antiarrhythmic drug treatment (ADT) and modulated kinesitherapy (MK) for primary prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with metabolic syndrome (MS) and premature atrial contractions (PACs).

Materials and methods. The study included 426 patients with MS and PACs aged from 58 to 72 years (average age — 66,4±0,7 years) with high risk of primary AF development (during one-year follow-up after the inclusion into the study). ADT with I–III antiarrhythmic agents was used for the primary AF prevention (excluding amiodarone) in 149 (34,97%) patients, MK — in 121 (28,40%), and blood pressure (BP), blood glucose and lipids level correction — in the rest. The primary endpoint after one-year follow-up was: the maintenance of sinus rhythm or AF registration.

Results. The implementation of ADT with I–III antiarrhythmic agents as well as MK for the AF primary prevention in patients with MK with PACs and the risk of AF development one year after the first examination allowed to reduce the frequency of this arrhythmia by 3 times compared with regular BP, blood glucose and lipids level correction.

Keywords: metabolic syndrome, primary atrial fibrillation prevention, antiarrhythmic therapy, modulated kinesitherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

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

FOR CITATION

Olesin A. I., Konstantinova I. V., Ivanov V. S. The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 5–13. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-5-13

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АД	— артериальное давление
ААТ	— медикаментозная антиаритмическая терапия
ИМТ	— индекс массы тела
КДОЛП	— конечный диастолический объем левого предсердия
МК	— модулированная кинезотерапия
МС	— метаболический синдром

ОШ и SE	— отношение шансов и ее стандартная ошибка соответственно
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФП	— фибрилляция предсердий
ЭКГ	— электрокардиограмма
$R_{\text{CHARGE-AF}}$	— риск развития фибрилляции предсердий по системе CHARGE-AF

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), однажды развившись у больных с метаболическим синдромом (МС), практически всегда рецидивирует, переходя, в перманентную форму [1]. Поэтому первичная профилактика этой аритмии у больных с МС является основой для предупреждения ее развития [1]. В качестве первичной профилактики ФП используется коррекция потенциально модифицируемых компонентов МС, а также предикторов ее развития, например, предсердных преждевременных сокращений [1, 2]. Для коррекции компонентов МС наиболее часто используются различные виды физических нагрузок [1, 2]. Одной из разновидностей аэробных нагрузок считается модулированная кинезотерапия (МК), заключающаяся в ходьбе пациента в соответствии с частотой ритма собственного сердца [3]. У больных с МС с предсердными эктопиями выявление значений прогностического индекса развития ФП $\leq 1,5$ ед определяло возникновение этой аритмии в течение 1 года после обследования, что расценивалось, как высокий риск развития этой аритмии [4]. Гипотетически можно предположить, что увеличение прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными, например, при использовании МК и медикаментозной антиаритмической терапии (ААТ) или других методов лечения у больных с МС, представляет собой потенциальный критерий, свидетельствующий об эффективности проведения первичной профилактики этой аритмии еще до наступления положительного клинического результата. Однако применение у больных с МС с предсердными преждевременными комплексами медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП при выявлении высокого риска ее развития в литературе не обнаружено.

Цель исследования — оценить возможность использования медикаментозной ААТ и МК у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами в качестве первичной профилактики ФП.

Материал и методы

Наблюдалось 426 больных с МС в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем — $66,4 \pm 0,7$ лет). У всех больных прогнозировалось развитие первичной ФП в течение одного года после включения в исследование. Количество мужчин и женщин составило 186 (43,66 %) и 240 (56,34 %), соответственно ($p > 0,05$). МС диагностировали на общепризнанных критериях [1].

После проведения больным с МС клинико-инструментального обследования, включающего эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ и т.д., определяли критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), объемов камер сердца, а также прогностического индекса развития ФП, функционального класса сердечной недостаточности (6-минутного теста), среднего артериального давления (АД) представлены в ранее опубликованных работах [4]. Прогностический индекс развития ФП рассчитывался по формуле: $(A \div B) \times (C \div N)$, где А и В — длительность фильтрованной волны «Р» и дисперсия зубца Р, определенных по данным сигнал-усредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторирования ЭКГ соответственно (в м/с), С — линейное отклонение скорректированного интервала сцепления преждевременных предсердных комплексов, N — количество преждевременных предсердных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час [4]. Для исключения ложноположительных результатов определения прогностического индекса развития ФП, при его расчете, скорректированный предэктопический интервал преждевременных предсердных комплексов анализировался не менее чем в 20-ти суправентрикулярных эктопиях [4]. Выявление у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами значения прогностического индекса развития ФП $\leq 1,5$ ед определяет возникновение этой аритмии в течение одного

года после обследования [4]. Следует отметить, что выявление предсердной эктопии идентифицирует потенциальный риск развития первичной ФП у больных с МС с неопределенной его реализацией по времени, причем количество экстрасистол за сутки или час наблюдения не отражает степень риска возникновения этой аритмии [1, 2].

Для определения риска развития ФП в динамике наблюдения применялась система CHARGE-AF [7] с его оценкой по следующей формуле:

$$R_{\text{CHARGE-AF}} = 1 - 0,9718412736^{\exp\left[\sum\{K_1, K_2, K_3, K_4, K_5, K_6, K_7, K_8, K_9, K_{10}, K_{11}\} - 12,5815600\right]}$$

где RCHARGE-AF — риск развития ФП по системе CHARGE-AF (в ед),

K1 — (возраст в годах ÷ 5) × 0,5083;

K2 — этническая принадлежность (европеид/белый: 1 × 0,46491);

K3 — (рост в см ÷ 10) × 0,2478;

K4 — (масса пациента в кг ÷ 15) × 0,1155;

K5 — (систолическое АД в мм рт.ст. ÷ 20) × 0,1972, K6 —

(диастолическое АД в мм рт.ст. ÷ 10) × 0,1013,

K7 — текущее табакокурение (1 × 0,35931),

K8 — прием гипотензивных препаратов (1 × 0,34889),

K9 — сахарный диабет (1 × 0,23666),

K10 — хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс с I по IV × 0,70127);

K11 — инфаркт миокарда в анамнезе (1 × 0,49659).

Высокий риск возникновения ФП расценивался при значениях RCHARGE-AF 0,76 и более единиц [5].

Критериями включения являлись: наличие синусового ритма, субъективного ощущения преждевременных предсердных комплексов, хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП при проведении не менее 4–5 процедур 1–3-х суточного мониторинга ЭКГ не реже одного раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 месяцев, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥ 54% [4], прогностического индекса развития ФП ≤ 1,5 ед, информированного согласия больного на проводимое обследование и лечение [4].

Из исследования исключались больные с кардиомиопатиями, пороками сердца и другими заболеваниями, представленные в ранее опубликованных работах [4].

У 358 (84,04%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 297 (69,72%) — сахарный диабет, у 96 (22,54%) — хроническая обструктивная болезнь легких.

Всем больным применялась коррекция АД гипотензивными препаратами, такими, как: индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д. Для нормализации содержания глюкозы и липидов крови, помимо диеты, назначались гипогликемические и гиполипидемические препараты. Коррекция потенциально модифицируемых компонентов МС была обозначена как базисная терапия.

Сначала всем больным, наряду с базисной, проводилась медикаментозная ААТ. В случае нежелания пациента применять фармакотерапию или при развитии побочных эффектов и противопоказаний проводилась МК. При негативной реакции больных на применение противоаритмических средств или МК — всем пациентам применялась только базисная терапия. Эти больные составили контрольную группу.

Всем пациентам первоначально применялись препараты II класса, а при отсутствии эффекта — использовались средства I или III классов, такие, как: метопролол, пропранолол, карведилол, аллапинин, этацизин, пропafenон, соталол в среднетерапевтических дозах, за исключением амиодарона — он используется при депрессии сократительной способности сердца [2]. До и после применения фармакологической противоаритмической терапии, проводимой на протяжении от 3–4 до 7-ми дней, определялся прогностический индекс развития ФП: критерием положительного эффекта являлось увеличение прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными величинами [4].

Проведение МК заключалось в ходьбе пациента в соответствии с частотой ритма его собственных сердечных сокращений [3, 6]. На первом этапе МК применялась 2 раза в день и более в течение 30–60 мин на протяжении 5–7 дней [5]. При выявлении положительного эффекта ее применения, определяемого увеличению прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными [6], МК проводилась ежедневно продолжительностью не менее 150 мин/сут [3, 6].

Развитие ФП в течение одного года наблюдения было конечной точкой исследования. Возникновение ФП стало основанием для назначения антикоагулянтов таких как дабигатран, ривароксабан и т.д. [1, 2]. Все исследования проводились на синусовом ритме не реже одного раза в 1–2 месяца. При появлении ФП (пароксизмальной или персистирующей формы) исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии — через 5–7 периодов полувы-

ведения противоаритмических препаратов, используемых для устранения этой аритмии.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ее ошибка ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% доверительного интервала средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^2 , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу $\pm 3\sigma$ (распределение Гаусса). Также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода множественной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и ее стандартной ошибки (SE) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

В исследовании 149 (34,97%) больным проводилась медикаментозная ААТ (группа с медикаментозной ААТ), 121 (28,40%) — МК (группа с МК), остальные пациенты составили группу сравнения. По полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, результатам

клинико-лабораторного и инструментального обследования достоверного различия между группами выявлено не было.

У 33 (22,15%) больных группы с медикаментозной ААТ наиболее эффективен пропранолол, у 47 (31,54%) — метопролол, у 26 (17,45%) — карведиол, у 15 (10,07%) — этацизин, у 10 (6,71%) — аллапинин, у 8 (5,37%) — пропафенон, у остальных — соталол.

При включении в исследование достоверного различия исследуемых показателей у больных между группами сравнения с медикаментозной ААТ и МК выявлено не было (табл. 1).

В течение одного года после первого обследования пароксизмальная и персистирующая формы ФП регистрировались у 32 (26,45%), 47 (31,54%) и 149 (95,51%) больных с медикаментозной ААТ, МК и группы сравнения соответственно ($p < 0,05$), причем в последней — наблюдалось статистически значимое увеличение пациентов с ФП в сравнении с пациентами с медикаментозной ААТ и МК (рис. 1). Развитие ФП увеличивалось с возрастом пациентов старше 65 лет (ОШ=8,93, SE=0,94), значениями индекса массы тела (ИМТ) > 35 кг/м² (ОШ=5,5, SE=0,92), индексом конечного диастолического объема левого предсердия (КДОЛП) ≥ 37 мл/м² (ОШ=5,8,

Таблица 1

Состояние клинико-инструментальных показателей, прогностического индекса развития ФП, $R_{\text{CHARGE-AF}}$ у больных с медикаментозной ААТ и МК группы при включении в исследование (А) и через год после первого обследования (Б)¹

Показатели	Группа сравнения n=156		Группа с медикаментозной антиаритмической терапией n=149		Группа с модулированной кинезотерапией n=121	
	А	Б	А	Б	А	Б
ФВ ЛЖ, %	61,84±0,57 (54-69)	54,01±0,66† (46-62)	61,54±0,52 (55-68)	60,38±0,65 (52-70)	61,47±0,61 (54-68)	68,35±0,81‡ (59-77)
Е/А, ед	0,95±0,02 (0,71-1,23)	0,78±0,01† (0,61-0,95)	0,94±0,01 (0,75-1,15)	0,96±0,01 (0,84-1,08)	0,94±0,01 (0,74-1,15)	1,07±0,01† (0,92-1,21)
Индекс КДОЛП, мл/м ²	36,78±0,25 (34-39)	41,93±0,57† (35-46)	37,54±0,24 (33-41)	37,53±0,23 (34-41)	36,54±0,24 (32-42)	32,53±0,43‡ (27-38)
ПИРФП, ед	0,75±0,05 (0,01-1,49)	0,07±0,01† (0,02-0,12)	0,76±0,06 (0,02-1,50)	4,17±0,34* (0,42-8,12)	0,76±0,06 (0,03-1,49)	5,07±0,46* (0,72-9,34)
Количес-тво, ПЗ/ч	172±6 (103-241)	398±22† (126-687)	182±7 (109-256)	36±3* (8-64)	180±7 (98-263)	33±2* (9-58)
Среднее АД, мм рт. ст.	117±1 (103-131)	121±1† (106-131)	119±6 (102-132)	116±1 (102-128)	118±1† (104-131)	105±1† (95-116)
6-минутный тест, метры	436,5±6,7 (365-510)	375,7±5,1† (315-436)	447,9±6,3 (372-516)	442,7±6,7 (368-518)	422,9±7,3 (358-489)	546,5±9,8† (445-648)
ИМТ, кг/м ²	32,9±0,32 (30,3-35,4)	35,9±0,33† (32,1-39,7)	32,7±1,02 (30,1-35,1)	33,1±0,34 (31,4-35,6)	33,9±0,32 (31,5-36,2)	28,4±0,24† (25,1-31,6)
$R_{\text{CHARGE-AF}}$ ед.	0,82±0,02 (0,79-0,91)	0,86±0,01† (0,81-0,93)	0,84±0,02 (0,78-0,93)	0,82±0,02 (0,75-0,87)	0,84±0,02 (0,79-0,93)	0,71±0,02‡ (0,67-0,78)

Примечание. ПИРФП — позитрон-излучающий радиофармпрепарат;

1 — вверху $M \pm m$, внизу — 95% доверительного интервала средних величин.

* — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с группой сравнения при $p < 0,001$,

† — с исходными данными при $p < 0,05$,

‡ — при $p < 0,01$

SE=0,92), соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы ЛЖ (E) и предсердной систолы (A) (E/A)<0,8 (ОШ=2,5, SE=1,3), прогностическим индексом развития ФП<0,5 ед (ОШ= 12,8, SE=1,6).

Через год после первого обследования у больных группы сравнения отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ, соотношения E/A, прогностического индекса развития ФП, значений 6-минутного теста и увеличения индекса КДОЛП, количества преждевременных предсердных комплексов/час, среднего АД, ИМТ, RCHARGE-AF в сравнении с данными при включении в исследование (см. табл. 1). В группе больных с медикаментозной ААТ отмечалось статистически значимое увеличение прогностического индекса развития ФП и уменьшение количества преждевременных предсердных комплексов, а у больных с МК — статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, соотношения E/A, прогностического индекса развития ФП, значений 6-минутного теста и достоверного уменьшения индекса КДОЛП, количества преждевременных предсердных комплексов, среднего АД, ИМТ, RCHARGE-AF в сравнении с исходными данными. Остальные изучаемые показатели у больных исследуемых групп в сравнении с результатами при включении в исследование достоверно не различались (см. табл. 1). Положительный эффект использования медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС был сопоставим с увеличением прогностического

индекса развития ФП>1,5 ед (ОШ=12,1, SE=0,94), снижением значений RCHARGE-AF в сравнении с исходными величинами единиц (ОШ=7,1, SE=0,92) и в меньшей степени — с уменьшением количества предсердных эктопий за сутки наблюдения (ОШ=0,89, SE=1,1).

Обсуждение

Для ранней диагностики ФП всем пациентам, особенно в старшей возрастной группе, рекомендуется проведение оценки регулярности пульса по принципу «пульс-скрининг», определяя как пальпаторно, так и путем использования бытовых автоматических или полуавтоматических тонометров с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ на смартфоне или при обращении в медицинские учреждения [7]. В последние годы в группу высокого риска развития ФП включены больные с МС при выявлении по шкале CHA₂DS₂VASc риска тромбоэмболических осложнений ≥1 и ≥2 баллов для мужчин и женщин соответственно: этим пациентам рекомендуется ежедневный контроль регулярности пульса, причем при увеличении количества баллов по этой шкале частота выявления ФП значительно повышается [8, 9].

Наблюдалось 426 больных с МС в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем — 66,4±0,7 лет). Критериями включения были: синусовый ритм, отсутствие регистрации ФП, определенной на основании проведения не менее 4–5 процедур 1–3-х суточного мониторинга ЭКГ не реже 1 раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 мес, выявление, после анализа

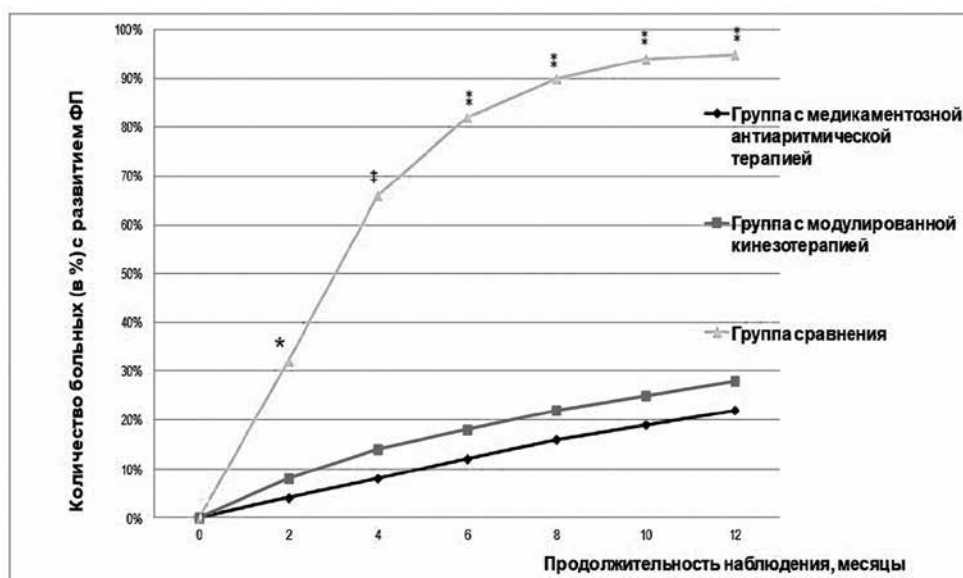


Рис. 1. Кумулятивная доля пациентов (в %) с развитием ФП в группе с медикаментозной антиаритмической терапией и модулированной кинезотерапией

Примечание. * — статистически значимое различие показателей группы медикаментозной антиаритмической терапией при сопоставлении с группой сравнения при $p < 0,05$, ‡ — при $p < 0,01$, † — при $p < 0,001$, † — с группой модулированной кинезотерапией при $p < 0,05$.

характера предсердных эктопий, значений прогностического индекса развития ФП $\leq 1,5$ ед, характеризующего риск развития ФП в течение одного года после включения в исследование информированного согласия пациента. Конечная точка наблюдения — сохранение синусового ритма или развитие ФП.

В последние годы для оценки риска развития первых эпизодов ФП, в том числе у больных с МС, было предложено не менее 21 риск-стратификаций, включающих Фрамингемские шкалы (1994–2019 гг.) [10]. Метаанализ предложенных риск-стратификаций (при проведении ретроспективного исследования) показал, что наиболее информативной моделью для 5-летнего прогнозирования возникновения первых приступов ФП оказалась CHARGE-AF система [10], включающая простые и общедоступные показатели, такие, как возраст, пол, антропометрические параметры, уровень АД и т.д. [5]. Точность первичного прогнозирования ФП при использовании CHARGE-AF модели при выявлении значений $R_{\text{CHARGE-AF}}$ в пределах 0,70–0,72 ед, согласно проведенного ретроспективного анализа более 110 000 пациентов в возрасте старше 40 лет, составила в среднем около 50 %, а при величинах этого показателя около 0,90 единиц — прогностическая значимость повышалась до 90 % [10, 11]. Следует отметить, что практически у всех пациентов с МС, особенно в возрасте старше 60 лет, при использовании CHARGE-AF риск-стратификации наблюдается высокая или очень высокая вероятность развития ФП [5, 11].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

В настоящее время механизмы развития ФП у больных с МС не достаточно изучены [1]. В последние годы у этой категории больных распространена теория индукции ФП в результате перегрузки ионами Ca^{++} кардиомиоцитов предсердий в диастолу вследствие развития «оксидативного стресса» [1], что обуславливает возникновение предсердных эктопий за счет активизации триггерных механизмов и/или re-entry в области задней стенки левого предсердия, приводя к развитию ФП с последующим ее рецидивированием и/или сохранением в качестве перманентной формы [1]. Следует отметить, что у больных с МС с ФП достаточно редко наблюдается формирование эктопического очага в предсердиях и/или легочных венах [1, 2].

В большинстве случаев преждевременные предсердные комплексы у больных с МС расцениваются как эктопия с потенциально благоприят-

ным течением, часто не нуждающаяся в использовании медикаментозной ААТ, за исключением наличия субъективного ощущения экстрасистолии [1, 2]. С другой стороны, у этих пациентов устойчивая и/или рецидивирующая суправентрикулярная эктопия может самостоятельно или опосредованно индуцировать нарушение неоднородного проведения возбуждения по миокарду предсердий [1, 2]. Однако количество предсердных экстрасистол за сутки наблюдения не является основным критерием для определения риска развития первичной ФП у больных с МС [1, 2, 4].

В нашем исследовании вероятность возникновения ФП определялась по данным прогностического индекса развития ФП (выявление значений прогностического индекса развития ФП $\leq 1,5$ ед характеризует возникновение этой аритмии в течение одного года после обследования) [4]. Для определения прогностического индекса развития ФП использовались данные сигнал-усредненной ЭКГ предсердий, дисперсии зубца Р и анализа предэктопического интервала преждевременных предсердных комплексов [4]. У больных с МС риск развития ФП значительно повышался с увеличением возраста, ИМТ, причем его реализация, в случае уменьшения в динамике наблюдения значений прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными ($< 1,5$ ед), составила около 90 % [4].

Ранее полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования.

У 26,45 % и 31,54 % пациентов с МС при использовании, помимо базисной, медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП, была зарегистрирована ФП ($p > 0,05$). Положительный эффект применения этих методов в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС высоко коррелировал с увеличением прогностического индекса развития этой аритмии $> 1,5$ ед. Поэтому, по-видимому, прогрессирующее увеличение значений прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными, вероятно, может стать потенциальным «доклиническим» критерием, отражающим эффективность проведения первичной профилактики этой аритмии у больных с МС не только при использовании медикаментозной ААТ и МК, но и, возможно, при применении других методов лечения. Следует отметить, что у всех больных с МС как без, так и с развитием ФП при проведении медикаментозной ААТ и МК наблюдалось статистически значимое уменьшение количества преждевременных предсердных сокращений в сравнении с исходными данными

(ОШ между положительным результатом проводимой первичной профилактики этой аритмии и уменьшением количества суправентрикулярных экстрасистол не превышало 0,89). В связи с чем, вероятно, снижение числа предсердных эктопий при использовании не только медикаментозной ААТ и МК, но и других методов лечения у больных с МС, не может являться надежным критерием, свидетельствующим о эффективности проводимой первичной профилактики ФП.

Положительный эффект медикаментозной ААТ у больных с МС, по-видимому, в основном связан с устранением электрофизиологических механизмов развития преждевременных предсердных комплексов [2], так как значимого изменения гемодинамических параметров, класса хронической сердечной недостаточности, значений ИМТ, $R_{\text{CHARGE-AF}}$ до и после применения медикаментозной ААТ не наблюдалось.

Исследования по использованию противоаритмических препаратов у больных с МС с предсердными эктопиями в качестве первичной профилактики ФП немногочисленны, что, вероятно, характеризуется повышенным риском развития негативных явлений в сравнении с прогнозируемым положительным результатом применяемой терапии [1, 2]. Медикаментозная ААТ, проводимая для первичной профилактики ФП у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами, как правило, используется у пациентов при выявлении, например, высокого и очень высокого риска развития ФП, в частности, от нескольких месяцев до года [2]. С другой стороны, отсутствие изменения степени риска развития ФП у больных с МС, согласно полученным данным, определяемого на основании использования модели риск-стратификации CHARGE-AF, несмотря на использование ААТ, вероятно, является основанием для проведения, например, параллельно с приемом противоаритмических средств, коррекции потенциально модифицируемых факторов, в частности, такого независимого предиктора развития этой аритмии, как ожирения [1, 2], а также отказ от табакокурения и т. д.

У всех больных с МС, наряду с положительным результатом проведения МК, использованной в качестве первичной профилактики ФП, при применении этого метода наблюдалось уменьшение размеров камер сердца, дисфункции ЛЖ, значений ИМТ и $R_{\text{CHARGE-AF}}$.

Положительный эффект применения МК у больных с МС наблюдался в результате, во-первых, за счет уменьшения постнагрузки, дисфункции ЛЖ и объема левого предсердия как вследствие снижения объема циркулирующей крови в результате регрессии ИМТ, эпикардальной жировой ткани, так и расширения артериол [1, 2, 3, 12], во-вторых, за счет накопления защитных стресс-белков, увеличения активности простагланоидов, ограничивающих активность симпатико-адренергической системы, повышая устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию продуктов «оксидативного стресса», устраняя «аритмогенный субстрат» развития ФП [1, 2, 12].

В перспективе для первичной профилактики ФП у больных с МС, вероятно, можно использовать сочетанное применение медикаментозной ААТ и МК, которая станет предметом для дальнейшего изучения.

Заключение

При проведении медикаментозной ААТ и МК, используемых у больных с МС в качестве первичной профилактики ФП при выявлении риска ее возникновения течение одного года после обследования, позволило в среднем в 3 раза снизить ее развитие в сравнении с применением коррекции потенциально модифицируемых факторов, таких, как АД, содержания глюкозы и липидов крови. МК может быть использована у всех пациентов с МС, так как ее применение способствует улучшению структурно-функциональных характеристик сердца, уменьшению ИМТ, класса хронической сердечной недостаточности, риска развития ФП. Также этот метод безвреден, и положительный эффект его применения для первичной профилактики этой аритмии сопоставим с медикаментозной ААТ. Увеличение прогностического индекса развития ФП у больных с МС в сравнении с исходными данными в динамике наблюдения, а также, в частности, при выявлении его значений 1,5 ед и более может стать потенциальным позитивным доклиническим критерием, отражающим эффективность проводимой первичной профилактики этой аритмии не только при использовании медикаментозной ААТ и МК, но и, возможно, других методов лечения.

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

Литература / References

1. Vyas V., Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019. 8 (1): 28–36. <http://doi:10.15420/aer.2018.76.2>
2. Shamloo A. S., Dagres N., Arya A., Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019. 57 (2): 99–109. doi: 10.2478/rjim-2018-0045
3. Golub Ya. V. Physiological Mechanisms of the Effect of Modulated Kinesotherapy on the Circulatory System. *Human Physiology.* 2002. 28(6): 747–752. Russian [Голуб Я. В. Физиологические механизмы влияния модулированной кинезотерапии на систему кровообращения. *Физиология человека.* 2002. 28(6): 747–752]. <https://doi.org/10.1023/A:1021172927503>
4. Olesin A. I., Litvinenko V. A., Shlapakova A. V., Konstantinova I. V. Estimation of atrial fibrillation risk development in patients with metabolic syndrome during atrial extrasystole registration. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2016. 4(11): 17–27. Russian [Олесин А. И., Литвиненко В. А., Шлапакова А. В., Константинова И. В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016. 4(11): 25–34]. doi: 10.15829/2311-1623-4-11
5. Alonso A., Krijthe B. P., Aspelund T., et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc.* 2013. 2(2): e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102
6. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Litvinenko V. A., Shlapakova A. V. A method for predicting the effectiveness of modulated kinesotherapy as primary prevention of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystole. Patent RU № 2667827, publ. 24.09.2018, Bul. № 27. Russian [Олесин А. И., Константинова И. В., Литвиненко В. А., Шлапакова А. В. Способ прогнозирования эффективности модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолией. Патент РФ № 2667827, опубл. 24.09.2018, Бюл. № 27]. <http://www.findpatent.ru/patent/266/2667827.html>
7. Varma N., Cyqankiewicz I., Terakhia M. et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHR collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *J Arrhythm.* 2021. 37(2): 271–319. doi: 10.1002/joa3.12461
8. Wu Y., Xie Z., Liang W. et al. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2): 1369–1377. doi: 10.1002/ehf2.13217
9. Boriani G., Palmisano P., Malvasi V. L. et al. Clinical Factors Associated with Atrial Fibrillation Detection on Single-Time Point Screening Using a Hand-Held Single-Lead ECG Device. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 729. doi: 10.3390/jcm10040729
10. Himmelrech J. C. L., Veeler L., Lucassen W. A. M. et al. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2020; 22 (5): 684–694. doi: 10.1093/europace/euaa005
11. Himmelrech J. C. L., Lucassen W. A. M., Harskamp R. E. et al. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. *Open Heart.* 2021. 8(1): e001459. doi: 10.1136/openhrt-2020-001459
12. Bo B., Zhou Y., Zheng Q., Wang G., Zhou K., Wei J. The Molecular Mechanisms Associated with Aerobic Exercise-Induced Cardiac Regeneration. *Biomolecules.* 2021.11(1): 19. <http://doi:10.3390/biom11010019>

Прогнозирование неблагоприятных исходов тромбоэмболии легочной артерии

Пронин А. Г., Сивохина Н. Ю., Рахматуллина А. Р., Глухов Д. К.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия.

Цель — установить прогностические критерии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ассоциированные с развитием смерти и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ).

Материал и методы. В исследование были включены 155 больных с ТЭЛА. У 42 из них — заболевание завершилось наступлением смерти, у 50-ти больных через 6 месяцев и более развилась ХТЛГ, а у 63 — полная реканализация легочных артерий. Проанализировано течение заболевания у этих пациентов для установления наиболее значимых критериев неблагоприятных исходов.

Результаты. Установлены симптомы ТЭЛА, ассоциированные с наступлением смерти: снижение ударного объема сердца по данным эхокардиографии (Эхо-КГ), отношение правого желудочка (ПЖ) к левому более 0,9, снижение артериального давления менее 90/60 мм рт.ст., наличие синкопальных состояний в анамнезе, парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки при Эхо-КГ, набухание вен шеи, наличие феномена S1QIII на электрокардиограмме, тромботическая окклюзия более 75 % ветвей легочной артерии при компьютерной ангиопульмонографии, сопутствующая анемия, повышение уровня плазменной концентрации тропонина.

Вероятность ХТЛГ у больных ТЭЛА повышается при наличии: рецидивирующего течения заболевания, отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V3 на электрокардиограмме, затянутых сроках начала терапии, окклюзии более 60 % легочного артериального русла, отношения ПЖ к левому более 0,9, повышения давления в легочной артерии более 30 мм рт.ст.

Заключение. Пациентам, у которых установлены критерии, ассоциированные со смертельным исходом заболевания, показано проведение активных методов лечения: системного тромболизиса, открытой или эндоваскулярной тромбоэктомии. Больным, имеющим предрасполагающие факторы для развития ХТЛГ, необходим динамический контроль с коррекцией, при необходимости, лечения: изменение объемов антикоагулянтной терапии или проведение баллонной ангиопластики легочных артерий.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, неблагоприятные исходы заболевания, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, смерть.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пронин Андрей Геннадьевич*, д-р мед. наук, доцент, врач кардиолог отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-8530-2467

Сивохина Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-4553-6389

Рахматуллина Альбина Ринатовна, врач кардиолог отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9099-7809



Глухов Даниил Константинович, врач кардиолог отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-2225-0687

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Пронин А. Г., Сивохина Н. Ю., Рахматуллина А. Р., Глухов Д. К. Прогнозирование неблагоприятных исходов тромбоэмболии легочной артерии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 14–22. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-14-22

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 09.02.2022

Принята: 04.04.2022

The prediction of adverse outcomes in patients with pulmonary embolism

Pronin A. G., Sivokhina N. Yu., Rakhmatullina A. R., Glukhov D. K.

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

Objective. To establish the prognostic criteria of mortality and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. The study included 155 patients with PE. During the study follow up, 42 patients deceased, 50 patients developed CTEPH 6 months after PE, 63—complete recanalization of the pulmonary arteries. The course of the disease in these patients was analyzed in order to establish the most significant criteria for adverse outcomes.

Results. The symptoms of pulmonary embolism associated with mortality included: cardiac stroke volume reduction according to echocardiography (Echo-CG), the right ventricular to left ventricular diameter ratio over 0.9, blood pressure decrease less than 90/60 mm Hg, a history of syncope, paradoxical interventricular septal motion according to Echo-KG, jugular venous ectasia, SIQIII pattern in the electrocardiogram, over 75% of thrombotic occlusion of the pulmonary artery according to computed angiopulmonography, concomitant anemia, elevated plasma concentrations of troponin level.

The probability of CTEPH increased in patients with PE accompanied by: recurrent course of the disease, T-wave inversions in V1 to V3 leads in the electrocardiogram, late therapy initiation, over 60% pulmonary arterial occlusion, the right ventricular to left ventricular diameter ratio over 0.9, over 30 mm Hg pressure elevation in pulmonary artery.

Conclusion. Active methods of treatment can be recommended in patients who meet the criteria associated with mortality, including systemic thrombolysis and open or endovascular thrombectomy. Patients with high probability of CTEPH development may require dynamic monitoring followed by the treatment alteration when necessary: anticoagulant therapy correction or the performance of balloon pulmonary angioplasty.

Keywords: pulmonary embolism, adverse disease outcome, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, mortality.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Andrey G. Pronin, M.D., Ph.D., cardiologist of the Department of Cardiology with Resuscitation and Intensive Care Unit of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Natalya Yu. Sivokhina, M.D., Ph.D., physician of Functional Diagnostics, the Department of Functional Diagnostics of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Albina R. Rakhmatullina, M.D., physician of the Department of Cardiology with Resuscitation and Intensive Care Unit of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Daniil K. Glukhov, M.D., physician of the Department of Cardiology with Resuscitation and Intensive Care Unit of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

FOR CITATION

Pronin A.G., Sivokhina N.Yu., Rakhmatullina A.R., Glukhov D.K. The prediction of adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 14–22. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-14-22

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АД	— артериальное давление	ЭКГ	— электрокардиография
ЛЖ	— левый желудочек	ЭхоКГ	— эхокардиография
ПЖ	— правый желудочек	NT-proBNP	— N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ОШ	— отношение шансов		
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии		
ХТЛГ	— хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия		

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это острая окклюзия ветвей легочной артерии различного калибра тромбами, как правило, сформированными в венах большого круга кровообращения [1, 2]. Чем больше диаметр и количество окклюзированных артерий, тем больше вероятность таких неблагоприятных исходов, как наступление смерти или развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) [3–5].

В мире смертность от ТЭЛА составляет от 5 до 24 человек на 100 тыс. населения в год [6, 7]. У выживших пациентов в большинстве случаев происходит редукция образовавшихся тромбов с полной нормализацией гемодинамических показателей. Однако у 3–15% пациентов, перенесших ТЭЛА, происходит организация тромботических масс с развитием ХТЛГ, которая в течение 3–5 лет приводит к смерти 10–15% больных [8, 9].

Для снижения вероятности наступления неблагоприятных исходов заболевания современная медицина опирается на установление их факторов риска [10, 11]. Общепринятыми, прогностически значимыми факторами в оценке ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти, в течение 30-ти дней от развития острого эпизода, являются: наличие или отсутствие у пациента гемодинамической стабильности, повышения уровня плазменной концентрации тропонина, эхокардиографических критериев перегрузки правого желудочка (ПЖ) [12, 13]. С высоким риском развития ХТЛГ ассоциируются: большой объем поражения легочного артериального русла, рецидивирующий характер эмболии, неэффективность проводимой антикоагулянтной

терапии, наличие при остром эпизоде дисфункции ПЖ при эхокардиографии (ЭхоКГ), начало лечения более чем через 2 недели от развития заболевания [14, 15].

Несмотря на большое количество исследований, проводимых в последнее время, определение наиболее значимых прогностических факторов и разработка на их основании алгоритмов оптимального лечения больных ТЭЛА, остается актуальной задачей современной медицины [11].

Материал и методы

Ретроспективно проанализировано течение заболеваний у 155 пациентов с ТЭЛА, находившихся на стационарном лечении с 2010 по 2021 годы, с высоким и умеренным риском ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти, согласно критериям Европейского общества кардиологов. В зависимости от исхода заболевания эти пациенты были распределены в три группы.

В первую группу вошли 42 пациента, у которых, несмотря на проводимую терапию, исходом заболевания стала смерть (ТЭЛА со смертельным исходом). Мужчин было 18 (42,9%), женщин — 24 (57,1%). Возраст пациентов колебался от 34 до 92 лет, средний возраст составил $66,5 \pm 12,0$ лет.

Во вторую группу вошли 50 больных, у которых в отсроченный период, через 6 месяцев и более развилась ТЭЛА с ХТЛГ. Мужчин было 26, женщин — 24. Возраст колебался в диапазоне от 23 до 95 лет, средний возраст составил $63,3 \pm 14,2$ лет.

Третья, контрольная группа представлена 63 больными, в возрасте от 26 до 88 лет, средний возраст которых $57,7 \pm 15,3$ лет. Мужчин было 32, женщин — 31.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Неполный объем лабораторных и инструментальных исследований.

2. Смерть или выписка пациента из стационара до проведения всех необходимых исследований в полном объеме.

Всем больным в первые сутки госпитализации и в динамике были выполнены общеклинические и биохимические исследования крови с определением качественных и количественных показателей Д-димера, гомоцистеина, антитромбина III, протеина S, протеина C, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина, фибриногена, уровня плазменной концентрации тропонина и мозгового натрийуретического пептида, а также инструментальные исследования для определения наличия феномена SIQIII, отрицательных зубцов T, блокады правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей с установлением уровня поражения и степени окклюзии, а также наличия флотации тромба; Эхо-КГ с определением качественных и количественных характеристик дилатации ПЖ, правого предсердия, легочной гипертензии, трикуспидальной регургитации, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ); визуализацию локализации и объема поражения легочного артериального русла при помощи КТ-ангиопульмонографии.

Лечение пациентов осуществлялось согласно стратификации риска ранней смерти от ТЭЛА по критериям Европейского общества кардиологов.

Исследование является ретроспективным, поэтому не противоречит интересам пациентов.

При помощи описательной статистики установлена распространенность клинических, лабораторных и инструментальных симптомов заболевания и проведен их сравнительный анализ с установлением статистически достоверных различий. Полученные результаты были подвергнуты анализу отношения шансов (ОШ) для установления зависимости вероятности наступления неблагоприятных исходов ТЭЛА. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0».

Результаты

У 57,6 % больных в группе ТЭЛА со смертельным исходом заболевание развилось как внутригоспитальное осложнение. В 75 % случаев из них — это были пациенты хирургического профиля после выполнения оперативных вмешательств. Смерть

наступала в течение 1–7 часов с момента развития острого эпизода.

У всех больных в группе ТЭЛА со смертельным исходом тромботическая окклюзия была более 50 % легочных артерий, а у 22 % пациентов второй и у 27 % третьей группы отсутствие кровотока было менее чем в 50 % артерий легочного русла. Статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) у пациентов первой группы было установлено поражение более 75 % ветвей легочной артерии: 54,8 % против 26 % больных группы ТЭЛА с ХТЛГ и 17,5 % пациентов контрольной группы.

У 56 % пациентов второй группы объем тромботической окклюзии легочных артерий составлял более 60 %, однако статистически достоверных различий при сравнении с контрольной группой по данному параметру не установлено ($p = 0,64$). Результаты лечения этих пациентов в большей степени зависели не от объема поражения легочных артерий, а от скорости регрессии заболевания. Так, у пациентов группы ТЭЛА с ХТЛГ уменьшение на 50 % и более количества окклюзированных артерий за 10 дней стационарного лечения было у 24 % больных, а в контрольной группе — у 84,1 % пациентов ($p < 0,01$).

Потенциально смертельно опасная ТЭЛА сопровождалась более выраженной клинической симптоматикой, что обуславливало более раннее обращение за медицинской помощью. 71,4 % больных ТЭЛА со смертельным исходом были госпитализированы в первые сутки, в отличие от пациентов второй и третьей группы, у которых поступление в стационар в эти сроки составляло 22 % и 23,8 % соответственно ($p < 0,01$). У 40 % больных ТЭЛА с ХТЛГ госпитализация была более чем через 2 недели от развития первых симптомов заболевания, однако и у пациентов контрольной группы частота встречаемости данного параметра была практически такой же — 36,5 % ($p = 0,7$).

Установлено, что у пациентов второй группы статистически достоверно чаще были анамнестические признаки рецидивирования заболевания по сравнению с больными первой и третьей групп 46 % против 23,8 % и 1,6 % соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,01$).

При сравнении клинических данных установлено, что у пациентов в группе ТЭЛА со смертельным исходом по сравнению с контрольной группой статистически достоверно чаще были пре- и синкопальные состояния в анамнезе и набухание вен шеи. Во второй группе больных по сравнению с третьей группой достоверной разницы в пользу ТЭЛА с ХТЛГ не установлено (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика клинических симптомов у больных ТЭЛА с различными исходами заболевания

Симптом	Группа больных		p	Группа больных		p
	ТЭЛА со смертельным исходом n=42	Контрольная n=63		ТЭЛА с ХТЛГ n=50	Контрольная n=63	
Систолическое АД	114,1±27,3 мм рт.ст.	120,7±22,4 мм рт.ст.	0,18	128,5±21,5 мм рт.ст.	120,7±22,4 мм рт.ст.	0,08
(Пре-) синкопальные состояния	57,1%	20,6%	<0,01	20%	20,6%	0,94
Боль в грудной клетке	23,8%	33,3%	0,3	38%	33,3%	0,6
Кашель	4,7%	20,6%	0,02	24%	20,6%	0,67
Одышка	85,7%	79,4%	0,41	84%	79,4%	0,53
Кровохарканье	0%	1,6%	0,41	4%	1,6%	0,43
Цианоз кожи	9,5%	17,5%	0,25	18%	17,5%	0,95
Набухание вен шеи	23,8%	3,2%	<0,01	4%	3,2%	0,82
Частоты дыхательных движений > 20 раз в мин	42,9%	30,2%	0,19	42%	30,2%	0,19
Сатурация артериальной крови < 90 %	23,8%	29,5%	0,52	20%	29,5%	0,25
Частота сердечных сокращений > 100 ударов в мин	19%	33,3%	0,11	2%	33,3%	<0,01
Акцент 2 тона над легочной артерией	14,3%	4,8%	0,09	10%	4,8%	0,29
Увеличение печени	14,3%	4,8%	0,09	8%	4,8%	0,52

Проанализировав лабораторные данные в сравниваемых группах, было установлено, что у больных группы ТЭЛА со смертельным исходом, по сравнению с пациентами других групп статистически достоверно чаще регистрировалось повышение плазменной концентрации уровня тропонина и анемия, а у пациентов группы ТЭЛА с ХТЛГ — повышение плазменной концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) (рис. 1).

Также установлено, что у больных ТЭЛА со смертельным исходом количественные характеристики

лабораторных показателей были более значимо отклонены от референсных значений. NT-ProBNP в данной группе составлял в среднем 4665,9±4272,1 пг/мл, что статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, 2785,8±3337,4 пг/мл (p<0,01), а уровень гемоглобина в этих группах сравнения был в среднем 110,1±27,3 г/л и 132,7±20,7 г/л соответственно (p<0,01).

У пациентов групп ТЭЛА с ХТЛГ и контрольной в количественных характеристиках NT-proBNP статистически достоверной разницы не установлено: 3738±4754,7 и 2785,8±3337,4 соответственно (p=0,21).

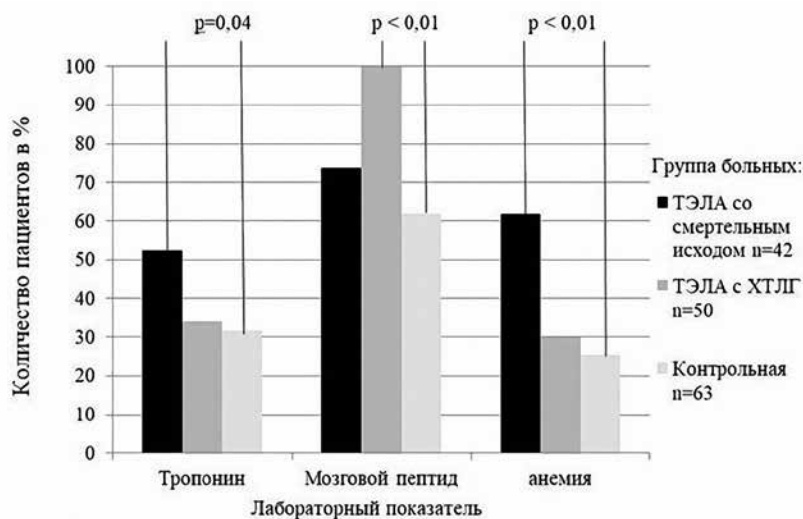


Рис. 1. Встречаемость повышения уровня плазменной концентрации тропонина, мозгового натрийуретического пептида и снижения уровня гемоглобина у больных ТЭЛА с различными исходами заболевания

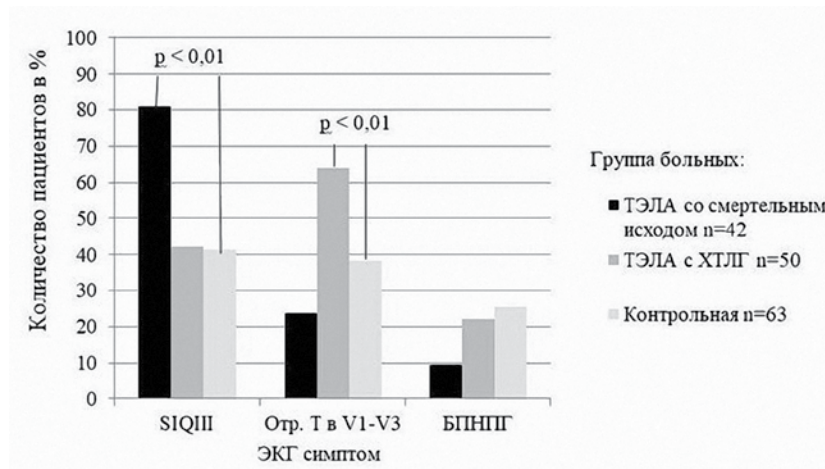


Рис. 2. Анализ ЭКГ симптомов у больных ТЭЛА с различными исходами заболевания

При анализе результатов ЭКГ отмечено, что глубокие зубцы S в I отведении и Q в III статистически достоверно чаще регистрировались у пациентов в группе ТЭЛА со смертельным исходом, а отрицательные зубцы Т в отведениях V1–V3 — у больных ТЭЛА с ХТЛГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) (рис. 2).

Нами установлена статистически достоверная разница в пользу пациентов ТЭЛА со смертельным исходом по сравнению с контрольной группой для таких ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца как: отношение ПЖ к левому более 0,9, парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки и снижение ударного объема, а для пациентов группы ТЭЛА с ХТЛГ — отношение ПЖ к левому более 0,9, более выраженное повышение давления в легочной артерии. Также установлено, что смерть и ХТЛГ статистически достоверно чаще регистрировалась при уровне систолического да-

вления в легочной артерии более 70 мм рт.ст. на момент острого эпизода ТЭЛА (табл. 2).

Таким образом, для смертельного исхода ТЭЛА характерно острое развитие заболевания с тромботической окклюзией более 75% ветвей легочной артерии с преобладанием в клинической симптоматике гипотонии со снижением артериального давления (АД) менее 90/60 мм рт.ст., пре- и синкопальных состояний, набухания вен шеи. Среди лабораторных показателей для данных пациентов характерны повышение уровня плазменной концентрации тропонина и анемия. При ЭКГ у больных ТЭЛА со смертельным исходом нередко наблюдается феномен SIQIII, а при ЭхоКГ — отношение ПЖ к левому более 0,9, парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки, снижение ударного объема.

Развитию ХТЛГ способствует рецидивирующее течение заболевания с закупоркой тромбами бо-

Таблица 2

Параметры ЭхоКГ у больных ТЭЛА с различными исходами заболевания

Параметр	Группа больных		p	Группа больных		p
	ТЭЛА со смертельным исходом n=42	Контрольная n=63		ТЭЛА с ХТЛГ n=50	Контрольная n=63	
Размер ПЖ в 4-х камерной позиции	4,4±1,1 см	4,4±0,6 см	0,99	4,35±0,64 см	4,4±0,6 см	0,67
Отношение ПЖ к левому > 0,9	61,8%	26,9%	< 0,01	38%	20,6%	0,04
Систолическое давление в легочной артерии	54,3±19,5 мм рт.ст.	54,8±15,9 мм рт.ст.	0,89	61,9±20,7 мм рт.ст.	54,8±15,9 мм рт.ст.	0,04
Давление в легочной артерии > 70 мм рт.ст.	35,7%	9,5%	0,01	28%	9,5%	0,01
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 ст.	45,2%	39,7%	0,58	54%	39,7%	0,13
Ударный объем	28,1±7 мл	56,7±14,6 мл	< 0,01	58,6±11,3 мл	56,7±14,6 мл	0,45
Расширение нижней полой вены > 20 мм	40,5%	23,8%	0,07	28%	23,8%	0,48
Дилатация правого предсердий > 65 мл	40,5%	46%	0,58	62%	46%	0,09
Гипокинез ПЖ	4,8%	6,3%	0,75	2%	6,3%	0,27
Парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки	31%	7,9%	< 0,01	12%	7,9%	0,47

более 60% легочного артериального русла с такими признаками перегрузки ПЖ как: отношение ПЖ к левому более 0,9, повышение давления в легочной артерии более 30 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ, появление отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V3 на ЭКГ, а также повышение плазменной концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

Вероятность наступления смерти и развития ХТЛГ в зависимости от наличия установленных критериев была оценена при помощи метода ОШ. Было установлено, что риск развития смерти в порядке убывания повышает следующие показатели: снижение ударного объема сердца по данным ЭхоКГ, отношение ПЖ к левому более 0,9, снижение АД менее 90/60 мм рт.ст., наличие пре- и синкопальных состояний в анамнезе, парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки при ЭхоКГ, набухание вен шеи, наличие феномена SIQIII на ЭКГ, тромботическая окклюзия более 75% ветвей легочной артерии при КТ-ангиопульмонографии, сопутствующая анемия, повышение уровня плазменной концентрации тропонина (табл. 3).

Таблица 3

Значимость клинических симптомов и показателей лабораторно-инструментальных методов исследования для ТЭЛА со смертельным исходом

Симптом	Показатели		
	р	ОШ	95% ДИ
Снижение ударного объема при ЭхоКГ	< 0,01	29,5	7,8–81,1
Отношение ПЖ к левому > 0,9 при ЭхоКГ	< 0,01	16,4	1,9–46,2
Гипотония < 90/60 мм рт.ст.	< 0,01	14	5–44
(Пре-) синкопальное состояние	< 0,01	11,79	4,1–34,5
Парадоксальное сокращение межжелудочковой перегородки при ЭхоКГ	< 0,01	11,4	2,9–44,9
Набухание вен шеи	< 0,01	11,1	2,3–98,9
Глубокие SIQIII на ЭКГ	< 0,01	7,1	2,5–19,9
Окклюзия > 75% ветвей легочной артерии	< 0,01	6,9	2,3–20,9
Анемия	< 0,01	5,7	2,1–16,2
Повышенные значения тропонина	< 0,01	4,5	1,6–12,8

Риск развития ХТЛГ повышается при наличии следующих критериев: рецидивирующего течения заболевания, наличия отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V3 на ЭКГ, затянутых сроков начала терапии, окклюзии более 60% легочного артериального русла, отношения ПЖ к левому более 0,9, повышение давления в легочной артерии более 30 мм рт.ст. Повышение плазменной концентрации

NT-proBNP статистически не достоверно влияет на развитие ХТЛГ (табл. 4), а наличие уменьшения объема поражения легочного артериального русла более чем на 50% в первые 10 дней терапии значительно снижает вероятность данного осложнения ТЭЛА (ОШ=8,5; 95% ДИ 1,2–21,4; p<0,01).

Таблица 4

Значимость клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных характеристик ТЭЛА с развитием ХТЛГ

Симптом	Показатели		
	р	ОШ	95% ДИ
Рецидивирующее течение заболевания	< 0,01	15,1	1,6–19,9
Отрицательные зубцы Т в отведениях V1-V3 на ЭКГ	< 0,01	6,5	2,7–15,8
Затянутые сроки начала терапии	< 0,01	3,2	1,2–8,5
Поражение > 60% ветвей легочной артерии (отсутствие кровотока в 13–15 сегментарных артериях)	0,03	2,8	1,1–9,2
ПЖ/ЛЖ > 0,9	< 0,01	2,6	1,1–6,3
Давление в легочной артерии > 30 мм рт.ст.	0,04	2,5	1,2–9,7
Повышенные значения NT-proBNP	0,24	0,37	0,1–2,0

Обсуждение

В настоящее время для определения вероятности наступления ТЭЛА-ассоциированной смерти широко используется стратификация риска, предложенная Европейским обществом кардиологов. Наиболее значимыми для стратификации риска ранней смерти у больных ТЭЛА являются такие симптомы как: наличие у пациента снижения систолического АД менее 90 мм рт.ст. или падение АД на ≥40 мм рт.ст. в течение не менее чем 15 мин (вне связи с нарушениями ритма сердца), гиповолемией или сепсисом, симптомы острой перегрузки правых отделов сердца с дисфункцией миокарда ПЖ по результатам ЭхоКГ и его острого повреждения, подтвержденного повышенными значениями тропонина [12, 13]. Нами было подтверждено значение наличия снижения АД менее 90/60 мм рт.ст. и повышения уровня плазменной концентрации тропонина, детализированы параметры ЭхоКГ наиболее значимые для смертельного исхода у больных ТЭЛА. Установлена прогностическая значимость снижения ударного объема сердца по данным ЭхоКГ, что в настоящее время используется в клинической практике крайне редко и не находит должного отражения в литературных источниках. Особо следует подчеркнуть, что по нашим данным, наличие у пациента клинической нестабильности гемодинамики и ЭхоКГ критериев перегрузки ПЖ более прогностически значимо для наступления не-

благоприятных исходов ТЭЛА, чем повышение уровня плазменной концентрации тропонина и NT-proBNP, что в настоящее время остается дискуссионным [2, 13].

Остальные из установленных нами симптомов, связанных с повышением вероятности ТЭЛА-ассоциированной смерти, нередко упоминаются в работах, посвященных ТЭЛА [2, 5, 6, 7, 12].

В отличие от непосредственных исходов острого эпизода ТЭЛА, отдаленным последствиям исследователями, занимающимися проблемами ТЭЛА, уделяется гораздо меньше внимания. Это вероятнее всего обусловлено тем, что такое неблагоприятное осложнение данного заболевания как ХТЛГ в настоящее время относится к редким состояниям. По нашим данным ХТЛГ была у 32,3% пациентов с высоким и умеренным риском ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти, что во многом сопоставимо с данными литературы [8, 9].

При установлении наиболее значимых критериев, связанных с высоким риском развития ХТЛГ, была подтверждена важность рецидивирующего характера эмболии, окклюзии более 60% легочного артериального русла, начала терапии более чем через 12–14 суток от его развития, неэффективности проводимой антикоагулянтной терапии [14, 15]. Нами были детализированы ЭхоКГ критерии перегрузки ПЖ в острый период ТЭЛА, наиболее взаимосвязанные с развитием ХТЛГ: отношение ПЖ к левому более 0,9, повышение давления в ле-

гочной артерии более 30 мм рт.ст. Подобных результатов мы не обнаружили в доступной нам литературе. Так же нет и свидетельств о том, что формирование отрицательных зубцов Т в отведениях V1–V3 на ЭКГ в остром эпизоде ТЭЛА указывает на вероятность развития ХТЛГ, а при реканализации более 50% пораженных тромботическими массами легочных артерий в первые 10 дней терапии снижает риск ХТЛГ.

Заключение

Установленные прогностические критерии смертельного исхода и вероятности развития ХТЛГ усовершенствуют представления о возможности развития этих состояний в момент острого эпизода ТЭЛА. Это позволяет выявить их на ранних этапах и провести терапию в должном объеме: системный тромболитизис или тромбэктомии у пациентов с высокой вероятностью смерти; пристальное динамическое наблюдение за больными, имеющими предрасполагающие факторы для развития ХТЛГ с изменением, при необходимости, объемов и сроков антикоагулянтной терапии или проведение баллонной ангиопластики легочных артерий.

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

Литература/References

1. Zatevakhin I. I., Kiriienko A. I., Stoiko Yu. M., et al. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2018;12(3): 146–240. Russian (Затевахин И. И., Кириенко А. И., Стойко Ю. М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018; 12(3): 146–240). doi:10.17116/flebo20187031146
2. Panchenko E. P., Balahonova T. V., Danilov N. M. et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;1:44–77. Russian (Панченко Е. П., Балахонова Т. В., Данилов Н. М. и др. Диагностика и лечение тромбоземболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:44–77). doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
3. Fernandes C. J., Luppino Assad A. P., Alves J. L. et al. Pulmonary embolism and gas exchange. *Respiration*. 2019;98(3): 253–262. doi: 10.1159/000501342
4. Ende-Verhaar Y. M., Cannegieter S. C., Vonk Noordegraaf A. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2): 1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016
5. Bokeriya L. A., Zatevakhin I. I., Kiriienko A. I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya*. 2015;9 (4): 2–52. Russian (Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4): 2–52).
6. Bagrova I. V., Kuharchik G. A., Serebryakova V. I. et al. The modern approaches to diagnostics of pulmonary embolism. *Flebologiya*. 2012;4:35–42. Russian (Багрова И. В., Кухарчик Г. А., Серебрякова В. И. и др. Современные подходы к диагностике тромбоземболии легочной артерии. *Флебология*. 2012; 4:35–42).
7. Berns S. A., Shmidt E. A., Neeshpapa A. G. et al. Risk factors associated with the development of death events during the first year of follow-up after pulmonary thromboembolism. *Medical Council*. 2019;5:80–85. Russian (Бернес С. А., Шмидт Е. А., Нешпапа А. Г. и др. Факторы риска развития смертельных исходов в течение года наблюдения после тромбоземболии

- легочной артерии. Медицинский совет. 2019;5:80–85). doi: 10.21518/2079-701X-2019-5-80-85
8. Gall H., Hoepfer M.M., Richter M.J. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160121. doi:10.1183/16000617.0121-2016
 9. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P. et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017;26:1–14. doi: 10.1183/16000617.0112-2016
 10. Johansson M. Epidemiology of venous thromboembolism with focus on risk markers: doctoral thesis, comprehensive summary. Umea University, 2019. p. 215.
 11. Arshad N., Bjøri E., Hindberg K. et al. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017;15(2): 295–303. doi: 10.1111/jth.13587
 12. Konstantinides S.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
 13. Becattini C., Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood.* 2020;5:305–316. doi: 10.1182/blood.2019001881
 14. Klok F., Delcroix M., Bogaard H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018;16:1040–1051. doi: 10.1111/jth.14016
 15. Lang I., Dorfmüller P., Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals ATS.* 2016;13:215–221. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS

Ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста, занимающихся профессиональным спортом

Пушкина Я. А.¹, Гончарова Л. Н.¹, Сергутова Н. П.¹, Левашова О. А.²,
Аширова Н. А.³, Голюшева О. И.³

¹ ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия.

² Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия.

³ ГАУЗ РМ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер», Саранск, Россия.

Цель — выявить ранние маркёры эндотелиальной дисфункции (ЭД) у лиц, занимающихся профессиональным спортом, в зависимости от факторов риска (ФР) и генетического полиморфизма.

Материал и методы. Обследовано 78 спортсменов в возрасте от 18 до 35 лет, занимающихся различными видами спорта: лёгкой атлетикой, футболом, волейболом, боксом, греко-римской борьбой, смешанными боевыми единоборствами. В основе анализа физических нагрузок была классификация Mitchell J. (2005). Для выявления основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проведен анонимный опрос. Всем обследованным спортсменам наряду с физикальным осмотром проводилось измерение артериального давления (АД) и объёмная сфигмография. Изучена связь полиморфизма генов (ACE, ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3) с параметрами изменения артериальной стенки и выявленными ФР ССЗ.

Результаты. Повышенное АД выявлено у 25 (32,1%) спортсменов, составляя в среднем систолическое АД (САД) — 146,3±4,3 мм рт.ст., диастолическое АД — 83,8±7,43 мм рт.ст. При этом статистически значимой зависимости АД от вида спорта не установлено ($\chi^2=1,67$, $df=1$, $p=0,196$). Найдена взаимосвязь между уровнем САД и показателями скорости пульсовой волны (СПВ) ($r=0,463$, $p<0,05$), при повышении уровня САД увеличивается риск развития ЭД, выраженный через показатели СПВ ($\chi^2=19,940$, $p<0,001$; OR=44,6, 95% ДИ: 5,0–392,8).

Заключение. У лиц, занимающихся профессиональным спортом, на фоне ФР (артериальная гипертензия 1 степени, I стадии) выявлены повышенные значения СПВ, отражающие ЭД, характеризующую раннюю стадию сосудистого ремоделирования при отсутствии влияния генетического полиморфизма ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, факторы риска, физическая нагрузка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пушкина Яна Александровна*, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия. ORCID: 0000-0001-7505-2698

Гончарова Людмила Никитична, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры, Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия. ORCID: 0000-0002-4324-9071

Сергутова Наталья Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия. ORCID: 0000-0001-8274-7906

Левашова Ольга Анатольевна, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-8440-6598

Аширова Наталья Александровна, канд. мед. наук, главный врач ГАУЗ РМ «Республиканский лечебно-физкультурный диспансер», Саранск, Россия. ORCID: 0000-0002-7741-1655

Голюшева Оксана Ивановна, заведующий отделением спортивной медицины ГАУЗ Республики Мордовия «Республиканский лечебно-физкультурный диспансер», Саранск, Россия. ORCID: 0000-0001-5826-3143

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Пушкина Я. А., Гончарова Л. Н., Сергутова Н. П., Левашова О. А., Аширова Н. А., Голюшева О. И. Ранние маркёры эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста, занимающихся профессиональным спортом. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10 (34): 23–32. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-23-32

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 13.01.2022

Принята: 17.04.2022

Early markers of endothelial dysfunction in young professional athletes

Pushkina Ya. A.¹, Goncharova L. N.¹, Sergutova N. P.¹, Levashova O. A.², Ashirova N. A.³, Golusheva O. I.³

¹ Moscow State University. N.P. Ogaryova, Saransk, Russia.

² Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Penza, Russia.

³ Republican Medical and Sports Dispensary, Saransk, Russia.

Abstract

Objective. To identify early markers of endothelial dysfunction (ED) in professional athletes depending on risk factors (RF) and genetic polymorphisms.

Materials and methods. The study included 78 athletes aged from 18 to 45 years old involved in various professional sports: athletics, soccer, volleyball, boxing, Greco-Roman wrestling, mixed martial arts. The analysis of physical activity was based on the Mitchell's sports classification (2005). The anonymous survey was performed to assess the presence of the main cardiovascular (CV) RF. All study participants, along with a physical examination, underwent blood pressure (BP) assessment and volumetric sphygmography. The association between gene polymorphisms (ACE, ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3), arterial wall parameters and CV RF was studied.

Results. Elevated BP was registered in 25 athletes (32,1%) with average systolic blood pressure (SBP) — 146.3±4.3 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) — 83.8±7.43 mmHg. At the same time, differences in BP between various types of sports were not statistically significant ($\chi^2=1.67$, $df=1$, $p=0.196$). The level of SBP was associated with pulse wave velocity (PWV) ($r=0.463$, $p<0.05$), the risk of ED development correlated with SBP level, expressed through PWV ($\chi^2=19.940$, $p<0.001$; OR=44.6, 95% CI: 5.0–392.8).

Conclusion. Professional athletes with the presence of RF (grade 1 and stage I arterial hypertension) showed increased PWV values that reflected ED, which can indicate the presence of early-stage vascular remodeling, in case when the influence of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system was excluded.

Keywords: endothelial dysfunction, risk factors, physical activity.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yana A. Pushkina*, Ph.D. student of the Department of Internal Medicine with courses of Physiotherapy, Exercise Therapy of the Moscow State University. N. P. Ogaryova, Saransk, Russia.

Ludmila N. Goncharova, M.D., professor of the Department of Internal Medicine with courses of Physiotherapy, Exercise Therapy of the Moscow State University. N. P. Ogaryova, Saransk, Russia.

Natalya P. Sergutova, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine with courses of Physiotherapy, Exercise Therapy of the Moscow State University. N. P. Ogaryova, Saransk, Russia.

Olga A. Levashova, Ph.D., senior researcher of the central research laboratory of the Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Penza, Russia.

Natalya A. Ashirova, M.D., Ph.D., head physician of the Republican Medical and Sports Dispensary, Saransk, Russia.

Oksana I. Golusheva, head of the Department of Sports Medicine of the Republican Medical and Sports Dispensary, Saransk, Russia.

FOR CITATION

Pushkina Ya.A., Goncharova L.N., Sergutova N.P., Levashova O.A., Ashirova N.A., Golusheva O.I. Early markers of endothelial dysfunction in young professional athletes. *Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 23–32. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-23-32

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АД — артериальное давление

АГ — артериальная гипертензия

ВСС — внезапная сердечная смерть

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ЭД — эндотелиальная дисфункция

ФН — физическая нагрузка

ФР — фактор риска

ЧСС — частота сердечных сокращений

OR — odds ratio

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам профилактической медицины, и одним из значимых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является степень приверженности к физической нагрузке (ФН). Уже доказано повреждающее действие низкой ФН на организм человека и, особенно, это негативно сказывается на лицах молодого возраста [1].

В то же время широко обсуждается влияние интенсивной ФН в спорте высших достижений, как ФР, влияющего на раннее развитие ССЗ. Выполнение чрезмерных ФН, превышающих возможности организма без учёта морфологической стороны процесса адаптации, увеличивает риск развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) и атеросклероза [2].

Современные достижения научных технологий выявили новые клеточные и молекулярные уровни патогенеза атеросклероза, среди которых ЭД и жесткость сосудистой стенки играют ключевую роль. При этом влияние аллельных вариантов генов и их связь с субклиническими изменениями сосудистой стенки изучены недостаточно. На данный момент установлены прогностически неблагоприятные полиморфные аллели генов ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющие ведущую роль в развитии многих ССЗ, в частности, артериальной гипертензии (АГ), которая наиболее часто становится триггером каскада структурных изменений артериальной стенки, и, в первую очередь, ЭД.

Снижение активности NO-синтазы (NOS) способствует уменьшению биодоступности оксида азота (NO), что приводит к ЭД и является первичным моментом для дальнейшего развития ремоделирования сосудистой стенки.

Нарушение функции эндотелия, как самого раннего доклинического маркера повреждения сосудов, доступно с помощью новых инновационных неинвазивных методов обследования, используемых в практической медицине, в частности, через показатели сосудистой жесткости методом объёмной сфигмографии [3].

Своевременное выявление изменения структуры сосудистой стенки, особенно у лиц, занимающихся профессиональным спортом — важная задача современных научных исследований.

Цель исследования — выявить ранние маркеры ЭД у лиц, занимающихся профессиональным спортом, в зависимости от ФР и генетического полиморфизма.

Материал и методы

В исследование вошли лица, имеющие постоянную интенсивную ФН, занимающиеся профессиональным спортом.

На базе ГАУЗ РМ «Республиканский врачбно-физкультурный диспансер» г. Саранска выполнено одномоментное скрининг-исследование, в которое вошло 78 спортсменов, занимающихся различными видами спорта (лёгкой атлетикой, футболом, волейболом, боксом, греко-римской борьбой, смешанными боевыми единоборствами) в возрасте от 18 до 35 лет, проходившие периодический медицинский осмотр. Для анализа характера ФН использована классификация Mitchell J. (2005). Спортивный стаж исследуемых — от 5 лет до 27 лет.

Основными критериями невключения в исследование были хронические заболевания в стадии обострения, послеоперационный период и вторичные симптоматические АГ.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом МГУ им. Н. П. Огарёва от 29.01.2019 г. протокол № 71.

Все участники исследования ознакомились с предстоящей методикой проведения обследования и после этого подписали информированное добровольное согласие на участие. Выявление ФР проводилось методом устного опроса и анкетирования с целью выявления специфических жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, отягощенной наследственностью по ССЗ у родственников первой линии родства и зарегистрированных эпизодов повышения артериального давления (АД).

Анкета была разработана на кафедре факультетской терапии МГУ им. Н.П. Огарёва. Затем был проведен физикальный осмотр с определением роста, массы тела и измерения уровня АД.

Измерение роста (см) проводили с помощью медицинского механического ростомера РП (Россия) в положении стоя. Для оценки массы тела (кг) применялись медицинские напольные механические весы (Momet 5200, Венгрия). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Измерение «офисного» АД проводилось аускультативным методом с помощью профессионального механического тонометра (Little Doctor LD-71, Сингапур) в положении сидя трехкратно с интервалом в 1–2 минуты. Методом объёмной сфигмографии на аппарате «VaSera VS-1500» (фирмы «Fukuda Denshi», Япония) зарегистриро-

ван уровень АД на верхних и нижних конечностях, и проведена наглядная оценка баланса АД на четырёх сосудистых бассейнах.

Определение степени АГ осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по АГ у взрослых [Российское кардиологическое общество, 2020 г.] [4].

Все спортсмены с повышенным уровнем АД (более 140/90 мм рт.ст.) прошли дополнительные методы обследования: электрокардиограмму (ЭКГ) сердца (Med-Mos ECG300G, Китай), эхокардиографию (Эхо-КГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДГ) сонных сосудов (Toshiba Xario SSA-660A, Япония), общий анализ мочи с исследованием отношения альбумин/креатинин (iChem Velocity, Beckman Coulter, США), анализ крови на показатели липидного спектра, исследование уровня креатинина в сыворотке крови (Architect c8000, Abbott, США) и расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин/1,73 м² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology.

Для выявления косвенных признаков ЭД был проведен комплекс обследования, включающий показатели, отражающие жесткость сосудистой стенки. Поэтому всем спортсменам проводилось исследование показателей лодыжечно-плечевого индекса (ABI), скорости пульсовой волны (PWV) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) методом объёмной сфигмографии на аппарате «VaSera VS-1500» фирмы "Fukuda Denshi", Япония. Методика измерения и оценка показателей соответствовала предложенному руководству к данному аппарату.

Генетическое тестирование включало анализ носительства полиморфизма генов РААС, принимающих участие в развитии ССЗ, и возможно, косвенно в ремоделировании сосудистой стенки.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей. Полиморфизмы генов были изучены с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени и набора реагентов «КардиоГенетика Гипертония» компании «ДНК-Технология» (Россия) (табл. 1).

Распределение частот генотипов исследуемых генов соответствует закону равновесия Харди-Вайнберга. Вычисления проводили с помощью онлайн калькулятора на сайте: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica v.10.0 (StatSoft, USA). При проверке нормальности распределе-

Таблица 1

Характеристика изученных полиморфных вариантов генов

Ген	Продукт	Генетический маркер	RS	Варианты генотипа
ACE	ангиотензинпревращающий фермент	Alu Ins/Del	4646994	I/I; I/D; D/D
ADD1	α -аддуктин	G1378T	4961	G/G; G/T; T/T
AGT	ангиотензиноген	T704C	699	T/T; T/C; C/C
		C521T	4762	C/C; C/T; T/T
AGTR1	рецептор 1-го типа для ангиотензина II	A1166 C	5186	A/A; A/C; C/C
AGTR2	рецептор 2-го типа для ангиотензина II	G1675A	1403543	G/G; G/A; A/A
CYP11B2	цитохром 11b2 — альдостеронсинтаза	C344T	1799998	C/C; C/T; T/T
GNB3	бета 3 субъединица G-белка — гуанин-связывающий белок	C825T	5443	C/C; C/T; T/T
NOS3	синтаза оксида азота	T786C	2070744	T/T; T/C; C/C
		G894T	1799983	G/G; G/T; T/T

ния количественных данных применялся критерий Колмогорова–Смирнова с учётом показателей эксцесса и симметричности. В случае нормального распределения вычислялось среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Сравнительный анализ количественных переменных проводили с помощью критерия Манна–Уитни (U-критерий), качественных номинальных данных — критерия хи-квадрат (χ^2). Кроме того, использовали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения взаимосвязей количественных признаков применялись методы линейной регрессии и корреляционный анализ — параметрический коэффициент корреляции Пирсона или непараметрический Спирмена (r).

Уровень статистической значимости различий рассчитывали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Было проведено обследование 78 спортсменов, средний возраст которых — $24,6 \pm 5,3$ года, а спортивный стаж — $11,6 \pm 6,5$ лет. Среди обследованных спортсменов большую часть составили лица мужского пола (91%) и 9% женщины. Средний возраст спортсменов в зависимости от гендерной принадлежности не имел достоверных отличий, составляя $24,7 \pm 5,4$ года у лиц мужского пола и $23,7 \pm 4,7$ года у лиц женского пола ($p = 0,731$). Спортивный стаж был сопоставим как у мужчин, так и у женщин, и составлял $11,6 \pm 6,6$ лет и $11,6 \pm 6,0$ лет, соответственно ($p = 0,889$).

При анализе анамнестических данных и обработке результатов анкетирования выявлено 22 (28,2%) спортсмена с отягощенным семейным анамнезом. Наиболее часто спортсмены ориентированы в семье, где имеются родственники с повышенным уровнем АД. Отягощенная наследственность

по ГБ была выявлена у 16 (20,5%) спортсменов, ИМ у 3-х (3,8%) спортсменов и тромбоэмболия легочной артерии у 1 (1,3%) спортсмена. Наличие отягощенного семейного анамнеза чаще отмечалось по линии матери у 15 (68,2%) спортсменов, по линии отца у 3-х (13,6%) спортсменов и наличие у обоих родителей у 4-х (18,2%) спортсменов. Отягощенная наследственность чаще встречалась у спортсменов мужского пола (86,4%).

При проведении антропометрии: мужчины были выше ($180,9 \pm 7,9$ см) женщин ($164,0 \pm 5,7$ см) и имели более выраженную массу тела (у мужчин $78,4 \pm 12,4$ кг, у женщин $54,4 \pm 5,2$ кг) ($p < 0,001$). Показатель ИМТ в среднем составил $23,7 \pm 3,8$ кг/м², у мужчин был достоверно выше ($24,0 \pm 3,8$ кг/м²), чем у женщин $20,2 \pm 1,5$ кг/м²) ($p < 0,001$).

По данным офисного измерения АД средний уровень САД составил $133,2 \pm 11,2$ мм рт.ст., ДАД — $78,7 \pm 6,9$ мм рт.ст. У женщин САД составило $124,3 \pm 8,8$ мм рт.ст., ДАД $75,0 \pm 5,8$ мм рт.ст., у мужчин — САД $134,1 \pm 11,1$ мм рт.ст., ДАД $79,1 \pm 7,0$ мм рт.ст. САД у женщин было достоверно ниже, чем у мужчин ($p = 0,032$), а уровень ДАД не имел критерия отличия ($p = 0,115$).

При трёхкратном одномоментном исследовании и в динамике (в течение недели) измерений АД по результатам, полученным методом объёмной сфигмографии в соответствии с классификацией АГ [4] — у 32 (41%), спортсменов выявлены цифры, относящиеся к нормальным значениям уровня АД. Так, у 9-ти спортсменов как САД, так и ДАД показали уровни, соответствующие оптимальному АД, у 23 спортсменов значения АД соответствовали нормальному значению. Высокое нормальное АД выявлено у 21 (26,9%) спортсмена, где средние значения составили САД $134,5 \pm 2,9$ мм рт.ст., ДАД $78,4 \pm 5,2$ мм рт.ст. Повышенные значения уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. выявлены у 25 (32,1%) спортсменов, соответствующие 1 степени АГ, сос-

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных в зависимости от наличия факторов риска

Показатель		Представление данных	I Группа без факторов риска n=31	II Группа с факторами риска n=47	p
Пол	мужской	абс. (%)	28 (90,3)	43 (91,5)	0,810
	женский		3 (9,7)	4 (8,5)	
Спортивный стаж, лет	M±SD		10,6±7,0	12,3±6,1	0,192
	95% ДИ		8,1–13,2	10,5–14,1	
Возраст, лет	M±SD		24,5±5,6	24,7±5,1	0,914
	95% ДИ		22,5–25,6	23,1–26,2	
Рост, см	M±SD		178,3±8,0	180,0±9,7	0,339
	95% ДИ		175,4–181,2	177,2–182,9	
Масса тела, кг	M±SD		73,4±10,3	78,2±15,4	0,244
	95% ДИ		69,6–77,1	73,7–82,7	
ИМТ, кг/м ²	M±SD		23,0±2,5	24,1±4,5	0,500
	95% ДИ		22,1–23,9	22,8–25,4	
САД, мм рт.ст.	M±SD		124,9±8,2	138,7±9,4	0,001
	95% ДИ		122,0–128,0	135,9–141,4	
ДАД, мм рт.ст.	M±SD		75,1±5,3	81,1±6,9	0,001
	95% ДИ		73,1–77,0	79,1–83,1	
Пульсовое АД, мм рт.ст.	M±SD		49,9±7,1	57,6±8,7	0,001
	95% ДИ		47,3–52,3	55,0–60,1	
Среднее АД, мм рт.ст.	M±SD		92,1±6,2	100,8±7,2	0,001
	95% ДИ		89,8–94,4	98,7–102,9	
ЧСС, уд./мин.	M±SD		60,5±14,0	59,9±10,6	0,744
	95% ДИ		55,4–65,6	56,8–63,0	

тавляя в среднем САД 146,3±4,3 мм рт.ст., ДАД 83,8±7,43 мм рт.ст. При этом статистически значимой зависимости АД от вида спорта не установлено ($\chi^2=1,67$, $df=1$, $p=0,196$).

Сочетание отягощенной наследственности по ССЗ и повышение уровня АД имели 10,2% спортсменов.

Таким образом, по результатам обследования были выявлены спортсмены, имеющие ФР (отягощенную наследственность по ССЗ и/или повышенные цифры уровня АД) и не имеющие ФР. В последствии спортсмены были разделены на 2 группы.

Первую группу составили спортсмены, без ФР (n=31), вторая группа была сформирована из спортсменов (n=47) с ФР (с наличием АГ и/или отягощенным семейным анамнезом по ССЗ).

Общая характеристика групп представлена в таблице 2. Данные группы были сопоставимы по основным критериям: пол, спортивный стаж, возраст, антропометрические показатели.

Отличительным критерием между представленными группами является уровень АД. Все спортсмены с цифрами АД, превышающими нормальные значения в соответствии с классификацией АГ [4], прошли дополнительные методы обследования

Таблица 3

Показатели сосудистой жёсткости, отражающие нарушение эндотелиальной дисфункции у спортсменов

Параметр	I Группа без факторов риска (n=31)	II Группа с факторами риска (n=47)	p
R-CAVI	5,6±0,7	5,8±0,7	0,211
L-CAVI	5,8±0,7	6,0±0,6	0,345
R-ABI	1,1±0,1	1,1±0,1	0,159
L-ABI	1,1±0,1	1,1±0,1	0,140
PWV	4,7±0,8	6,5±2,9	0,002

на выявление поражения органов мишеней (ПОМ). По данным ЭКГ и ЭХО-КГ признаков гипертрофии левого желудочка не отмечалось. По результату ультразвукового исследования сонных сосудов атеросклеротических бляшек не выявлено. Уровень креатинина в крови и расчётная СКФ находились в пределах нормы. Отношение альбумин-креатинин в разовой порции мочи соответствовало норме. Липидограмма у всех исследуемых оставалась в норме.

Учитывая деление спортсменов в зависимости от наличия или отсутствия ФР, было проведено изучение показателей артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии для выявления косвенных признаков ЭД.

Все показатели сосудистой ригидности в группах, независимо от наличия или отсутствия ФР, были сопоставимы (табл. 3). Но, несмотря на то, что, показатели PWV у спортсменов с наличием ФР достоверно имеют более высокие показатели, чем у спортсменов без ФР (см. табл. 3), выявленные значения артериальной ригидности в данных группах соответствуют нормальным значениям.

При проведении анализа показателей PWV внутри группы спортсменов, имеющих ФР, было выявлено неоднозначные значения, в связи с чем их разделили на подгруппы в зависимости от полученных значений PWV (норма/выше нормы) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели сосудистой жёсткости, отражающие нарушение эндотелиальной дисфункции у спортсменов

Параметр	II Группа с факторами риска (n=47)		p
	PWV в норме (n=29)	PWV выше нормы (n=18)	
R-CAVI	5,9±0,7	5,8±0,8	0,792
L-CAVI	6,0±0,6	5,9±0,7	0,704
R-ABI	1,1±0,1	1,1±0,1	0,616
L-ABI	1,1±0,1	1,0±0,1	0,275
PWV	4,8±1,1	9,6±2,7	0,001

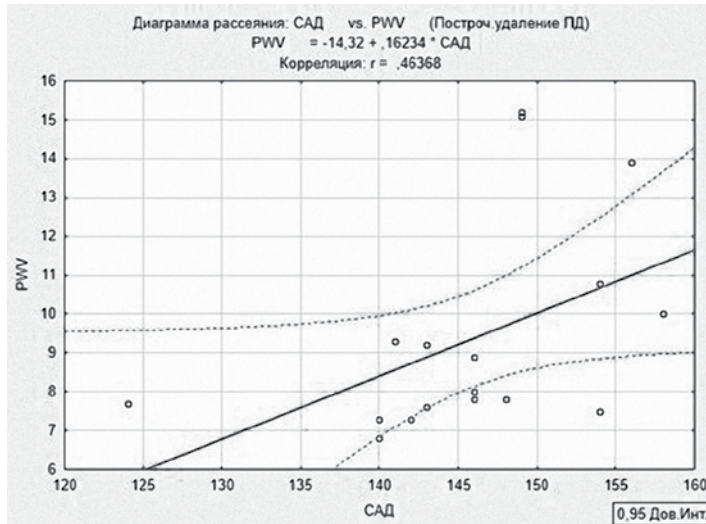


Рис. 1. Зависимость PWV от уровня САД

Анализируя показатели PWV в данных подгруппах, обращает на себя внимание соотношение спортсменов с отягощенной наследственностью и с повышенным уровнем АД. Так, в подгруппе с нормальными значениями PWV 5 спортсменов имели сочетание ФР (наследственность и повышенные цифры АД), 21 человек отягощенную наследственность и 3 спортсмена повышенный уровень АД.

В подгруппе с высокой PWV 3 спортсмена имели сочетание двух ФР (наследственность и повышенные цифры АД), 1 спортсмен отягощенную наследственность и 14 спортсменов повышенные значения АД.

При проведении поиска причины повышения PWV в группе с ФР был проведен линейный корреляционный анализ между уровнем САД и показателями PWV (рис. 1), где была выявлена значимая положительная зависимость между этими двумя показателями ($r=0,463$, при $p<0,05$).

Также было рассчитано отношение шансов (OR) для выявления риска развития ЭД через повышенные значения PWV и АД (табл. 5). При повышении уровня САД увеличивается риск развития ЭД в 44,6 раза, выраженный через показатели PWV.

Таблица 5

Относительный риск повышения PWV у спортсменов с повышенным уровнем САД

АД	PWV выше нормы (n=18)	PWV в норме (n=29)	χ^2 Пирсона	OR (95% ДИ)
	%	%		
САД \geq 140 мм рт.ст. (n=25)	94,4	27,6	19,940 $p<0,001$	44,625 (5,0-392,8)
САД < 140 мм рт.ст. (n=22)	5,6	72,4		

Таблица 6

Частота встречаемости полиморфизма генов в группах в зависимости от отсутствия или наличия факторов риска

Полиморфизм гена	Генотип	Группа без факторов риска (n=31)	Группа с факторами риска (n=47)	p
ACE: Alu Ins/Del	I/I	63,2	57,9	0,159
	I/D	36,8	42,1	0,306
	D/D	0	0	0
ADD1: G1378T	G/G	56,5	72,2	0,215
	G/T	34,8	27,8	0,569
	T/T	8,7	0	0,072
AGT: T704C	T/T	34,8	16,7	0,111
	T/C	52,2	52,8	0,964
	C/C	13,0	30,6	0,124
AGT: C521T	C/C	73,9	73,5	0,975
	C/T	26,1	23,5	0,826
	T/T	0	3,0	0,383
AGTR1: A1166C	A/A	45,5	65,7	0,132
	A/C	50,0	31,4	0,161
	C/C	4,5	2,9	0,736
AGTR2: G1675A	G/G	47,8	50,0	0,873
	G/A	8,7	2,9	0,340
	A/A	43,5	47,1	0,791
CYP11B2: C344T	C/C	30,5	22,9	0,520
	C/T	47,8	51,4	0,789
	T/T	21,7	25,7	0,730
GNB3: C825T	C/C	46,7	39,4	0,636
	C/T	33,3	54,5	0,116
	T/T	20	6,1	0,143
NOS3: T786C	T/T	43,5	38,9	0,727
	T/C	39,1	44,4	0,688
	C/C	17,4	16,7	0,943
NOS3: G894T	G/G	69,9	51,4	0,171
	G/T	21,7	42,9	0,098
	T/T	8,7	5,7	0,662

В то же время, по результатам множественной регрессии не выявлено достоверной взаимосвязи между PWV и полом, возрастом, антропометрическими показателями (рост, масса тела, ИМТ), продолжительностью профессионального стажа, уровнем ДАД, пульсового и среднего АД, ЧСС и отягощенной наследственности по ССЗ ($p>0,05$).

Учитывая роль наследственности в развитии ССЗ, особенно системы РААС, также был проведен генетический скрининг по 10-ти генам системы РААС у всех спортсменов в зависимости от ФР (табл. 6).

По результатам сравнения групп в зависимости от ФР достоверных различий установлено не было. Также при проведении анализа встречаемости полиморфизма генов по системе РААС, в том числе и по системе эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3), в зависимости от нормальных или повы-

шенных значений PWV статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

В последние годы появилось более глубокое понимание последствий чрезмерных ФН в спорте, приводящих к развитию АГ, атеросклероза и ВСС.

В исследованиях, проведенных по изучению распространённости АГ у спортсменов, выявлена неоднозначность частоты встречаемости повышенного уровня АД в зависимости от вида ФН.

По опубликованным данным зарубежного литературного обзора, распространённость АГ у спортсменов, занимающихся тяжелой атлетикой и американским футболом, составляет от 8,8 до 25,6%, что выше по сравнению с лицами, имеющим спортивную подготовку в других видах спорта [5].

Можно отметить данные по частоте встречаемости АГ и в наших отечественных исследованиях. Повышенное АД диагностируется у 37% атлетов тяжелых весовых категорий, к которым были отнесены спортсмены силовых видов спорта (бодибилдинг, пауэрлифтинг, тяжелая атлетика) [6].

В проведенном нами исследовании среди спортсменов с повышенным уровнем АД в равной степени встречаются виды спорта, как с динамическими, так и со статическими ФН ($\chi^2 = 1,67$, $df = 1$, $p = 0,196$). Схожие данные были получены у спортсменов в якутской популяции, где также не было установлено взаимосвязи АГ от вида спорта и спортивного мастерства ($\chi^2 = 3,48$, $df = 1$, $p = 0,062$) [7].

В то же время выявлено, что ФН высокой интенсивности ускоряет развитие ЭД и атеросклероза.

Так, Смирнов И. Е. и другие [8] с помощью проведения количественного анализа содержания в крови ангиогенина, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина, эндотелина и оксида азота у юных спортсменов получили показатели, доказывающие изменение содержания медиаторов ЭД при физическом перенапряжении миокарда.

В настоящее время ЭД является универсальным механизмом, реализующим действие всех ФР ССЗ. В проведенных клинических исследованиях [9] и, в частности, Роттердамском исследовании [10], было показано, что ранние признаки атеросклеротического процесса можно выявить и через показатели PWV, которые также являются региональным параметром, отражающим эластические свойства артерий, что может трактоваться, как ранний маркер ЭД, а увеличение АД рассматривается как фактор повреждения сосудов микроциркуляторного русла.

Получена достаточно значимая база доказательств влияния АГ на параметры сосудистой

жесткости, как в популяции, так и среди лиц, занимающихся интенсивными ФН. Имеются данные у юных спортсменов [11], где значения артериальной ригидности коррелировали с максимальными значениями САД на 5-й ступени пробы с дозированной ФН.

Анализ параметров АД в проводимом нами исследовании позволил выявить у обследованных спортсменов АГ 1 степени без поражения органов мишеней, которая сопровождалась увеличением значений PWV. Получена статистически достоверная взаимосвязь между повышенным уровнем АД и значениями PWV ($r = 0,46$ при $p < 0,05$). Так же показано, что АГ 1 степени I стадии у данной категории спортсменов увеличивает риск повышения PWV в 44,6 раза (ДИ — 5,0–392,8). Анализ взаимодействия между повышенными значениями PWV с такими ФР как: возраст спортсменов, виды ФН, стаж занятий спортом, ИМТ — не выявил достоверной корреляции. Таким образом, выявленная АГ 1 степени I стадии обозначена как ФР, а PWV может расцениваться как ранний маркер ЭД.

Необходимо отметить, что нарушение ЭД может быть и генетически детерминировано. Тем не менее роль генетического тестирования при прогнозировании атеросклероза является спорной. В связи с чем, в настоящее время проводится ряд работ, изучающих потенциальное влияние аллельных вариантов генов с субклиническими изменениями артерий.

Впервые в работе Акопян А. А. и других [12] установлено, что наличие D-аллеля гена ACE увеличивает риск развития артериальной жесткости в 1,89 раза (95% ДИ: 1,16–3,12), а DD генотипа — в 3,42 раза (95% ДИ: 1,39–9,36). Также была обнаружена связь между ЭД и полиморфизмом с.894G>T гена NOS3. Наличие GG-генотипа повышало риск наличия ЭД в 2,65 раза (95% ДИ: 1,26–5,72), но по данным литературы, TT-генотип полиморфизма гена NOS3 был также связан с риском развития атеросклероза. Отсутствие стойких результатов в многочисленных исследованиях, в том числе у разных групп населения, создаёт неоднозначность в интерпретации роли генетических вариантов в патогенезе развития атеросклероза.

Нами были выбраны аллельные варианты генов PAAC (ACE, ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3), возможно ассоциированных с параметрами изменения артериальной стенки и выявленными ФР ССЗ. По результатам сравнения групп спортсменов в зависимости от ФР и PWV с носительством генетического полиморфизма достоверных различий установлено не было.

Это возможно объяснить тем, что многие из отдельных генетических вариантов оказывают незначительное влияние на риск развития сосудистого ремоделирования, в частности атеросклеротических изменений, и их эффекты усиливаются в синергизме с другими генетическими и поведенческими факторами.

Кроме того, отсутствие выявленной генетической предрасположенности к ССЗ у спортсменов можно объяснить отбором в профессиональный спорт практически здоровых молодых людей.

Заключение

Таким образом, у молодых людей 18–35 лет, занимающихся профессиональным спортом, с наличием повышенного уровня АД (1 степени АГ, I стадии), расцененных как ФР, выявлено повышение PWV. Учитывая, что PWV входит в критерии, определяющие этапы сосудистой жесткости, ее можно оценивать как ранний маркер ЭД.

Отсутствие взаимосвязи между значениями PWV и полиморфизмом генов РААС в данной ра-

боте можно объяснить молодым возрастом и категорией выборки обследуемых — лицами, занимающимися профессиональным спортом.

В связи с тем, что традиционные шкалы риска могут недооценивать возникновение сердечно-сосудистых осложнений, определение артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии и, в частности показателей PWV, имеет большую прогностическую ценность. Особенно проведение данного метода обследования актуально для лиц с большими интенсивными ФН, где могут возникнуть «маски» субъективных ощущений.

Проведение генетического скрининга рекомендовано для лиц, имеющихотягощенную наследственность по АГ.

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

Литература/References

1. Osipov A. Yu., Kleptsova T. N., Lepilina T. V., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on physical activity of university students. *Scientific notes of Lesgaft University*. 2021;3(193):317-320. Russian [Осипов А. Ю., Клепцова Т. Н., Лепилина Т. В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на физическую активность студенческой молодежи. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2021;3(193):317-320]. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2021.3
2. Markin A. M., Markina Yu. V., Sukhorukov V. N., et al. The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall. *Clin. exp. morphology*. 2019;8(4):25-31. Russian [Маркин А. М., Маркина Ю. В., Сухоруков В. Н. и др. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки. *Клин. эксп. морфология*. 2019;8(4):25-31]. doi: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31
3. Shabrov A. V., Apresyan A. G., Dobkes A. L., et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):733-742. Russian [Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):733-742]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
4. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. Russian [Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149-218]. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Schweiger V., Niederseer D., Schmied C. et al. Athletes and Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(12):176 doi.org/10.1007/s11886-021-01608-x PMID: PMC8520516 PMID: 34657248
6. Miroshnikov A. B., Smolensky A. B., Formenov A. D., et al. Arterial pressure and left ventricular geometry in heavyweight athletes. 2019;7(23):4-9. Russian [Мирошников А. Б., Смоленский А. В., Форменов А. Д. и др. Артериальное давление и геометрия левого желудочка у спортсменов силовых видов спорта тяжелых весовых категорий. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019;7(23):4-9]. doi: 10.24412/2311-1623-2019-23-4-9
7. Mestnikova E. N., Makharova N. V., Zkharova F. A., et al. Interconnection of ACE and eNOS genes polymorphism with the level of arterial pressure among athletes of the Sakha (Yakutia) Republic. *The Russian Journal of Physical Education and Sport (Pedagogico-Phycological and Medico-Biological Problems of Physical Culture and Sports)*. 2018;13(2):243-250. Russian [Местникова Е. Н., Махарова Н. В., Захарова Ф. А. и др. Взаимосвязь полиморфизма генов ACE и NOS3 с уровнем артериального давления у спортсменов Республики Саха (Якутия). *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2018;13(2):243-250]. doi: 10.14526/02_2018_332
8. Smirnov I. E., Kucherenko A. G., Polyakov S. D., et al. Mediators of endothelial dysfunction in physical myocardial overexertion in young athletes. *Russian Pediatric Journal*. 2015;18(5):21-25. Russian [Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г., Поляков С. Д. и др.

- Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов. Российский педиатрический журнал. 2015; 18(5): 21-25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mediatory-endotelialnoy-disfunktsii-pri-fizicheskom-perenapryazhenii-miokarda-u-yunykh-sportsmenov> (дата обращения: 16.11.2021).
9. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. Russian (Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15). doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
10. Hansen T., Staessen J., Torp-Pedersen C., et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113(5):664-70. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.105.579342
11. Shirokova A. A., Balykova L. A., Ivianskiy S. A., et al. The relationship between changes in blood pressure and other indicators of cardiovascular rearrangements in young athletes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;S2:36. Russian (Широкова А.А., Балыкова Л.А., Ивянский С.А. и др. Взаимосвязь изменений артериального давления и других показателей кардиоваскулярных перестроек у юных спортсменов. Российский кардиологический журнал 2020;S2:36). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-izmeneniy-arterialnogo-davleniya-i-drugih-pokazateley-kardiovaskulyarnyh-perestroek-u-yunykh-sportsmenov>.
12. Akopyan A. A., Kirillova K. I., Strazhesko I. D., et al. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. *Cardiology*. 2021;61(3):57-65. Russian (Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д. и др. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021;61(3):57-65). doi: 10.18087/cardio.2021.3.n1212

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва, Россия.

Изучение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек с целью улучшения прогноза и снижения риска кардиоренальных осложнений, остается актуальной проблемой здравоохранения. Важной задачей комплексной терапии хронической сердечной недостаточности является коррекция гиперальдостеронемии. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и без. Освещены патогенетические аспекты применения данной группы препаратов у больных с кардиоренальной патологией и их влияние на прогноз. Затронуты вопросы переносимости и ограничений при использовании различных представителей антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Елена Викторовна*, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9202-3522

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3396-9235

Белая Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-5256-3580

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 33–43. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 26.04.2022

Принята: 19.05.2022

Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities.

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

This article presents the results of randomized clinical trials on the use of mineralocorticoid-receptor antagonists in patients with myocardial infarction, chronic heart failure in combination with type 2 diabetes mellitus, with and without chronic kidney disease. The review highlights pathogenetic aspects of the implementation of these medications in patients with cardiorenal pathology and its effect on the prognosis. Issues of tolerability and limitations when prescribing various mineralocorticoid receptor antagonists' representatives are discussed.

Keywords: *chronic heart failure, myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, mineralocorticoid-receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, finerenone.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Elena V. Kovalenko, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Ludmila I. Markova, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Olga L. Belaya, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

FOR CITATION

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 33–43. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-33-43

Conflict of interest: none declared.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

арГПП-1 — агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа

АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина

БАБ	— бета-адреноблокаторы	СД	— сахарный диабет
БРА	— блокаторы рецепторов к ангиотензину II	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ДИ	— доверительный интервал	СН	— сердечная недостаточность
и-АПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССЗ	— сердечно-сосудистое заболевание
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ССС	— сердечно-сосудистая смерть
ИМ	— инфаркт миокарда	ФК	— функциональный класс
иНГКТ-2	— ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КК	— клиренс креатинина	ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЛЖ	— левый желудочек	ХСНсФВ	— хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
МР	— минералокортикоидный рецептор	BNP	— натрийуретические пептиды В-типа
НУП	— натрийуретические пептиды	КССС	— Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
НЭП	— нейтральная эндопептидаза	NTproBNP	— N-концевой пропептид натрийуретического пептида В-типа
ОКС	— острый коронарный синдром	NYHA	— New York Heart Association
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система		
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации		

Введение

Распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в нашей стране составляет 4,5% в общей популяции. При этом, число пациентов, нуждающихся в постоянной диуретической терапии, увеличилось более чем в 2,5 раза по сравнению с 1998 годом [1]. Прогноз больных с ХСН серьезный, особенно среди пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК), где медиана дожития составляет 3,8 года [2]. Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняют за собой лидирующие позиции в этиологии ХСН. За последние годы увеличилась роль сахарного диабета (СД) в формировании ХСН [2]. Развитие макро- и микрососудистых осложнений СД утяжеляет течение ХСН и ухудшает его прогноз [3]. Несколько групп препаратов доказали снижение риска смерти и госпитализаций, связанных с СН у больных ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка, в том числе с наличием СД. Среди них — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА) или антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Все они воздействуют на дисбаланс нейрогуморальных систем, лежащий в основе развития ХСН.

Эффекты альдостерона

Одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперактивация которой происходит как при кардиоваскулярной, так и при почечной патологии, является альдостерон. Альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона и относится к наиболее активным из минералокортикоидов. Наряду с этим, установлен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Альдостерон оказывает действие как на классические эпителиальные минералокортикоидные рецепторы (МР), так и на неэпителиальные МР миокарда, сосудов, почек, центральной нервной системы. Воздействуя на МР, относящийся к группе ядерных рецепторов, альдостерон обеспечивает транскрипционную активацию генов $\alpha 1$, $\beta 1$ и γ — субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках почек с увеличением транспорта натрия через базолатеральную мембрану [4, 5]. При гиперальдостеронемии происходит потеря микроэлементов калия и магния с последующим удлинением QT-интервала субстратом развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Установлено влияние альдостерона на Na^+/H^+ обменник, активация которого приводит к секреции водорода и реабсорбции натрия. Доказано, что при ХСН возрастает экспрессия Na^+/H^+ обменника 3 изоформы (NHE3) в эпителии проксимальных канальцев

нефрона [6]. Негеномные эффекты альдостерона обусловлены его воздействием на один из подтипов неэпителиальных МР, длительная активация которых приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [7]. Альдостерон не только увеличивает экспрессию и-РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в кардиомиоцитах с локальным образованием ангиотензина II, число рецепторов к ангиотензин II 1-го типа и рецепторов к эндотелину, но и активирует симпатическую нервную систему. Помимо гемодинамических эффектов и влияния на электролитный баланс, альдостерон стимулирует синтез коллагена I и III типов, пролиферацию фибробластов и реакции свободно радикального окисления с развитием апоптоза [8, 9].

Эффективность спиронолактона у больных с ХСН

Эффективность, доказанная в рандомизированных исследованиях, позволила включить АМКР в рекомендации по лечению пациентов с ХСНнФВ в качестве третьего нейрогуморального блокатора. Первый масштабный проект RALES показал снижение риска смерти по любой причине на 30% (ОР относительный риск) — 0,70; 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,60–0,82; $p < 0,001$), сердечной смерти на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ — 0,58–0,82; $p < 0,001$), смерти из-за прогрессирования ХСН — на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ — 0,51–0,80; $p < 0,001$) у больных с ХСНнФВ на фоне приема АМКР спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут (средняя доза — 26 мг/сут) дополнительно к и-АПФ в течение 24 месяцев [10]. Большую часть участников составили пациенты III ФК со средней ФВ ЛЖ около 25%. В исследование не включались больные с операбельными пороками сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), после трансплантации сердца или ожидающие эту операцию, а также с уровнем креатинина в плазме крови более 221 мкмоль/л и уровнем калия более 5,0 ммоль/л. Наряду с эффективностью в RALES была продемонстрирована безопасность совместного применения и-АПФ и АМКР в условиях развития феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона у пациентов с ХСНнФВ на фоне длительной терапии и-АПФ или БРА. В основной группе наблюдалось значимое клиническое улучшение и снижение риска госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ — 0,54–0,77; $p < 0,001$). В исследовании RALES не все больные находились на оптимальной медикаментозной терапии ХСНнФВ. Пациенты групп наблюдения получали петлевые диуретики, около 95% — иАПФ, более 70% — сердечные гликозиды и только 10% больных принимали БАБ. В группе спиронолактона

отмечался более существенный рост средней концентрации креатинина от 4 до 9 мкмоль/л и средней концентрации калия на 0,30 ммоль/л по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). К сожалению, примерно 10% пациентов не смогли принимать препарат из-за развития гинекомастии или боли в грудной железе. Нежелательные эндокринные эффекты достоверно чаще встречались в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо (10 против 1, $p = 0,006$).

Доказательная база эффективности эплеренона у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХСН

Необходимость длительного приема АМКР больными с ХСН и высокий риск развития побочных эффектов, в ряде случаев, требующих отмены препарата, подстегнули к разработке селективных АМКР. В 2011 году в рекомендации по ХСН включен еще один АМКР — эплеренон. Препарат обладает меньшим сродством к МР по сравнению со спиронолактоном, но проявляет сравнимый с ним антиальдостероновый эффект за счет более низкой связи с белками плазмы. Высокая селективность эплеренона и низкая аффинность к андрогенным и прогестероновым рецепторам обеспечила лучшую переносимость в сравнении с спиронолактоном. В 2003 году были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EPNESUS, в котором оценивалась эффективность эплеренона у 6632 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) сроком от 3 до 14 суток, клиническими проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (средняя ФВ составила 33%) [11]. У 32% пациентов был СД, примерно у 15% пациентов в анамнезе наблюдалась ХСН и около 7% из них уже госпитализировались по поводу ХСН. В исследование не включались больные, которые получали другие калийсберегающие диуретики, пациенты с уровнем креатинина в плазме крови более 220 мкмоль/л или уровнем калия более 5,0 ммоль/л. Средний показатель клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Гоулта составил 79 мл/мин. Большинство участников принимали оптимальную медикаментозную терапию ИМ и ХСН, включающую и-АПФ или БРА (86%), БАБ (75%), диуретики (60%), аспирин (88%), статины (47%). Реперфузионная терапия или реваскуляризация проводилась 45% пациентов. Эплеренон назначался в средней дозе 42,6 мг/сут. Период наблюдения составил 16 месяцев. Первичные конечные точки включали случаи смерти от любых причин, случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС) или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события (сердечной недостаточности (СН), рецидивирующего

острого ИМ, инсульта или желудочковой аритмии)). На фоне приема эплеренона достоверно уменьшились как общая смертность на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ — 0,75–0,96; $p=0,008$), так и комбинированный показатель, состоящий из ССС или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ — 0,79–0,95; $p=0,02$). В группе эплеренона произошло значимое снижение риска ССС на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ — 0,72–0,94; $p=0,005$); риска внезапной сердечной смерти на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ — 0,64–0,97; $p=0,03$); риска госпитализации по поводу ухудшения ХСН на 15%, (ОР 0,85; 95% ДИ — 0,74–0,99; $p=0,03$) по сравнению с группой плацебо. Более выраженный эффект терапии отмечался в группе пациентов с ФВ ЛЖ < 30% и симптомами ХСН. На фоне приема эплеренона чаще регистрировались гиперкалиемия (113 случаев против 66 случаев в группе плацебо, $p<0,001$) и повышение уровня креатинина. Значимая гиперкалиемия (6 и более ммоль/л) также чаще выявлялась в основной группе (180 случаев против 126 в группе плацебо, $p=0,002$), но не приводила к смертельному исходу. Риск выраженной гиперкалиемии был выше среди пациентов со сниженным КК. С другой стороны, очень важным является снижение риска развития гипокалиемии, которая может встречаться у больных с ХСН на фоне регулярного приема диуретиков и увеличивать риск смерти [12]. В исследовании EPHESUS риск гипокалиемии был более чем в два раза выше, чем риск серьезной гиперкалиемии, а эплеренон существенно его снижал. Так, в основной группе значимо реже регистрировались случаи выраженной гипокалиемии (уровень калия в плазме крови менее 3,5 ммоль/л) — 273 случая против 424 в группе плацебо, $p<0,001$. Препарат не увеличивал число эндокринных проявлений в отличие от спиронолактона. Большая селективность эплеренона в отношении МР отразилась на сопоставимой с группой плацебо частоте развития гинекомастии и импотенции у мужчин. В исследовании была доказана эффективность низкой дозы (25 мг/сут) препарата у больных в ближайшие сроки после ИМ.

Влияние эплеренона на течение ХСНнФВ оценивалось в плацебо-контролируемом исследовании EMPHASIS-HF с участием 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ не более 30% или от 30 до 35% при длительности QRS > 130 м/сек на ЭКГ; в среднем составила 26,2%) с предшествующей госпитализацией в течение 6 месяцев по какойлибо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: BNP \geq 250 пг/мл или NT-proBNP \geq 500 пг/мл у мужчин и \geq 750 пг/мл

у женщин [13]. Средняя продолжительность ХСН была 4,7 лет. Приблизительно 1/3 пациентов имели СД. Участники получали медикаментозную терапию ХСН: и-АПФ или/и БРА — 94% пациентов; БАБ — около 87%; диуретики — 84–85%; антитромботические препараты — 88%. Средняя расчетная СКФ (рСКФ) составила около 70 мл/мин/1,73 м². У более 30% пациентов рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м². Эплеренон назначался в дозе 25 мг/день с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг/день, если уровень калия в крови был не более 5,0 ммоль/л. При рСКФ от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² назначали прием препарата в дозе 25 мг через день с дальнейшим увеличением до 25 мг/день. Затем коррекция дозы осуществлялась каждые 4 месяца в зависимости от результатов обследования пациентов. Если уровень калия был от 5,5 до 5,9 ммоль/л дозу препарата уменьшали, а при 6,0 ммоль/л и более отменяли с контролем уровня калия в течение 72 часов. При уровне калия ниже 5,0 ммоль/л начинали повторное назначение препарата. Средняя доза эплеренона в исследовании составила 39,1 \pm 13,8 мг/сут. Период наблюдения за пациентами продолжался в среднем 21 месяц. Результаты исследования показали высокую эффективность эплеренона в лечении пациентов с ХСН, которая привела к снижению первичной конечной точки (ССС или госпитализации из-за ХСН) на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ — 0,54–0,74; $p<0,001$) по сравнению с плацебо. В группе эплеренона риск смерти от любой причины или госпитализация по поводу СН оказался на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ — 0,55–0,76; $p<0,001$) ниже, чем в группе сравнения. Препарат снижал первичную конечную точку и в выделенных подгруппах больных высокого риска: среди пациентов старше 75 лет риск снизился на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ — 0,49–0,88; $p=0,0044$); у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ — 0,53–0,78; $p=0,0001$); у пациентов с СД 2 типа на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ — 0,42–0,70; $p=0,0001$); у пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ — 0,49–0,79; $p=0,0001$); у пациентов с артериальным давлением менее 123 мм рт.ст. на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ — 0,51–0,79; $p=0,0001$). Эплеренон уменьшал как риск смерти по любой причине на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ — 0,62–0,93; $p=0,008$), так и риск ССС на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ от 0,61 до 0,94; $p=0,01$) по сравнению с плацебо. Препарат существенно сократил риск госпитализаций по любой причине на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ — 0,67–0,88; $p<0,001$), риск госпитализаций по поводу СН на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ — 0,47–0,70; $p<0,001$). В группе эплеренона на-

блюдалось меньше количество как всех госпитализаций (в том числе во второй и последующих госпитализациях) (750 против 961 в группе плацебо, что на 24 % меньше; $p < 0,001$), так и числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (509 против 699, снижение на 29%; $p < 0,001$) и госпитализаций, связанных с СН (273 против 429, снижение на 38%; $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо. Необходимо отметить, что риск госпитализаций, обусловленный ухудшением функции почек и развитием гиперкалиемии, был сопоставим в группах наблюдения. Уровень креатинина в большей степени увеличивался через 1 месяц приема препарата в среднем на $13,3 \pm 30,9$ мкмоль/л в группе эплеренона и на $6,2 \pm 25,6$ мкмоль/л в группе плацебо. На момент завершения исследования динамика показателя оказалась менее выраженной, и прирост креатинина составил $8,0 \pm 32,7$ мкмоль/л в основной группе и $3,5 \pm 35,4$ мкмоль/л в группе контроля. Также зарегистрировано увеличение уровня калия в группе финеренона через 1 месяц и в конце наблюдения в среднем на $0,16 \pm 0,51$ ммоль/л и $0,16 \pm 0,56$ ммоль/л, и это было достоверно выше, чем в группе плацебо — на $0,04 \pm 1,16$ ммоль/л и на $0,05 \pm 0,53$ ммоль/л ($p = 0,001$; $p < 0,001$), соответственно. Гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л чаще выявлялась в группе эплеренона (у 11,8% пациентов), чем в группе плацебо (у 7,2% пациентов) ($p < 0,001$). Гиперкалиемия выше 6,0 ммоль/л наблюдалась в группах с сопоставимой частотой ($p = 0,29$). Гипокалиемия ниже 4,0 ммоль/л и ниже 3,5 ммоль/л значимо реже встречалась на фоне приема эплеренона (у 38,8% и 7,5% пациентов соответственно) по сравнению с плацебо (у 48,4% и 11,0% соответственно) ($p < 0,001$; $p = 0,0012$). При анализе эффективности эплеренона в подгруппах его положительное действие было более выраженным у женщин, пациентов моложе 65 лет, больных с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², пациентов с СД. Частота развития гинекомастии не различалась в группах наблюдения. На основании проведенных исследований разработан алгоритм назначения и титрации доз АМКР у больных с ХСН в зависимости от уровня рСКФ и калиемии. Эплеренон не только улучшал прогноз и сокращал число госпитализаций у пациентов с ХСН, но и снижал риск развития СН после ОИМ у больных без ранее установленной ХСН.

Изучение эффективности эплеренона у пациентов с ОИМ продолжилось в многоцентровом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REMINDER с участием 1012 пациентов без ранее установленной СН. Препарат назначался

в первые сутки острого ИМ с подъемом сегмента ST [14]. Примерно у половины пациентов в анамнезе была АГ, средняя рСКФ составила 86,5 мл/мин/1,73 м², число пациентов с СД и пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в группе эплеренона оказалось меньше, чем в группе плацебо 12,8% и 15,4%; 6,8% и 10,0%, соответственно. По результатам исследования добавление эплеренона к стандартной терапии ОИМ привело к значимому снижению комбинированной конечной точки, включающей ССС, повторную госпитализацию или пролонгированное первичное пребывание в стационаре из-за СН, развитие устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, ФВ ЛЖ 40% и менее через 1 месяц и более после рандомизации, повышение BNP выше пороговых значений через 1 месяц и более после рандомизации, на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ — 0,45–0,76; $p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо. Полученный эффект был обусловлен меньшим риском увеличения BNP, основного маркера СН, на фоне приема эплеренона на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ — 0,45–0,79; $p = 0,0003$) по сравнению с плацебо. Повышенный уровень BNP определялся как более 200 пг/мл, NT-proBNP более 450 пг/мл (у пациентов в возрасте до 50 лет); выше 900 пг/мл (возраст 50–75 лет) или выше 1800 пг/мл (пациенты старше 75 лет). Итоги исследования показывают существенную роль АМКР эплеренона в профилактике развития СН у пациентов с ОИМ. Переносимость препарата была хорошей. Как и в других исследованиях с участием эплеренона, в группе приема препарата чаще регистрировались эпизоды гиперкалиемии ($p = 0,09$). Частота тяжелой гиперкалиемии более 6,0 ммоль/л встречалась редко и не отличалась от плацебо ($p = 0,11$). Эпизоды гипокалиемии на фоне эплеренона развивались значимо реже (1,4%), чем в группе плацебо (5,6%; $p = 0,0002$), что особенно важно у пациентов с ОИМ поскольку низкий уровень калия в сыворотке крови ассоциируется с повышенным риском развития аритмии и смерти.

Нефропротективные возможности АМКР у больных с ХСН и ХБП

По данным различных исследований от 25 до 60% больных с ХСН имеют нарушение функции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² у больных с ХСН увеличивает риск смерти более чем в 2 раза, а у больных с ХСН и ФВ и почечной недостаточностью в 3,8 раза [15]. Ухудшение функции почек при ХСН ассоциируется не только с плохим прогнозом, но и с риском

повторных госпитализаций (ОР 1,95, $p < 0,001$ и ОР 1,30, $p = 0,022$ соответственно) [16]. Дополнительный нефропротективный эффект к регулярной терапии и-АПФ или БРА возможен за счет добавления АМКР. Было опубликовано несколько метаанализов в 2009, 2014, 2020 годах с оценкой влияния АМКР селективных (эплеренон) и неселективных (спиронолактон или канренон) или нестероидных АМКР (финеренон) на основные сердечно-сосудистые события и смерть, функцию почек, темпы прогрессирования до терминальной почечной недостаточности и безопасность их применения у больных с ХБП [17]. Авторы отмечают антипротеинурический, гипотензивный эффекты АМКР. Однако влияние АМКР при добавлении к и-АПФ или БРА на риск смерти, основных ССС и почечной недостаточности у пациентов с протеинурической ХБП остается неопределенным. Прием препаратов из этой группы может приводить к развитию гиперкалиемии, острого повреждения почек, гинекомастии. Лечение пациентов с ХСН и ХБП — трудная задача, требующая дополнительного контроля биохимических показателей и электролитного баланса, коррекции доз значительной части препаратов патогенетической терапии ХСНФВ.

Эффективность финеренона у больных с ХСН, СД 2 типа, ХБП

Перспективным средством из АМКР у пациентов с сопутствующей ХБП оказался финеренон. Как и эплеренон, препарат относится к селективным и не затрагивает глюкокортикоидные, андрогеновые, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы. Благодаря этому снижается риск развития побочных эффектов, свойственных неселективным АМКР. В отличие от эплеренона, финеренон является производным дигидропиридина и не относится к стероидным средствам. Препарат обладает высокой аффинностью к МР, что обеспечивает более эффективную блокаду коллагенообразования и развития интерстициального фиброза [18]. Финеренон не зарегистрирован в РФ.

Завершившееся в 2012 году рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы показало сопоставимую эффективность финеренона в дозе 5–10 мг/сут со спиронолактоном в дозе 25–50 мг/сут в снижении уровня BNP, ргоBNP и альбуминурии у пациентов с ХСНФВ в сочетании с ХБП. Однако финеренон ассоциировался со значительно меньшим средним повышением уровня калия в сыворотке крови, чем спиронолактон (0,04–0,30 и 0,45 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$ –0,0107), и более низкой частотой гиперкалиемии (5,3% и 12,7% соответственно, $p = 0,048$) и ухудшением функции почек [19]. В исследовании

2b стадии ARTS-HF впервые сравнивалась эффективность различных доз финеренона с эплереноном у пациентов с декомпенсацией ХСНФВ (ФВ ЛЖ 40% и менее в течение предыдущего года), требующей внутривенного введения диуретиков и наличием СД и/или ХБП (рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с СД 2 типа и 30–60 мл/мин/1,73 м² у пациентов без СД) [20]. В среднем у более 60% больных была ИБС, свыше 70% имели АГ в анамнезе, примерно у половины пациентов выявлен высокий/очень высокий уровень альбуминурии. Основную часть в группах наблюдения составили больные III ФК. Средняя ФВ ЛЖ — около 29%. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН. Участники, принимавшие спиронолактон, эплеренон, ингибиторы ренина прекращали их прием за 24 часа до рандомизации (за 48 часов при приеме спиронолактона). Включенные в программу 1066 больных были распределены в 6 групп наблюдения. Пациентам 1-й группы назначался эплеренон в дозе 25 мг через день. С 30-го дня препарат получали ежедневно в дозе 25 мг с дальнейшим увеличением дозы до 50 мг в день к 60-му дню. Пациенты остальных 5 групп принимали финеренон в начальной дозе 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг и 15 мг/сут с последующей титрацией на 30 день соответственно до 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 20 мг, если уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л. При гиперкалиемии более 5,6 ммоль/л препарат отменялся. Длительность приема препарата составила 90 дней. После этого пациенты наблюдались еще месяц. Первичная конечная точка, включающая снижение уровня NT-проBNP к 90 дню более чем на 30% от исходного показателя, была достигнута у сопоставимого числа пациентов во всех группах наблюдения: в группе эплеренона — 37,2%, в группах финеренона — 30,9%, 32,5%, 37,3%, 38,8% и 34,2%, соответственно ($p = 0,42$ –0,88). Частота комбинированной конечной точки, состоящей из случаев смерти по любой причине, госпитализации по поводу сердечно-сосудистой проблемы или экстренного обращения из-за ухудшения СН, на момент завершения приема препарата была ниже во всех группах финеренона по сравнению с группой эплеренона, кроме групп с приемом финеренона в низкой дозе 2,5–5 мг. Следует отметить более значимое снижение показателя в группе с дозой препарата 10–20 мг по сравнению с группой эплеренона на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ — 0,35–0,90; $p = 0,02$). Это произошло за счет положительной динамики отдельных компонентов вторичной конечной точки в группе 10–20 мг по сравнению с группой эплеренона:

случаев смерти от любой причины (ОР 0,13; 95% ДИ—0,02–1,07), сердечно-сосудистой госпитализации (ОР 0,56; 95% ДИ—0,34–0,93) и экстренного поступления в больницу при обострении ХСН (ОР: 0,58; 95% ДИ: 0,33–1,02). Изменение концентраций галектина-3 и N-концевого проколлагена III пептида в группах наблюдения было незначимым. Качество жизни пациентов, оцениваемое по опросникам KCCQ и EuroQoL, улучшились во всех группах лечения. Частота развития нежелательных явлений в группах наблюдения была сопоставимой. Гиперкалиемия $\geq 5,6$ ммоль/л зарегистрирована у 44 пациентов (4,3%) с равномерным распределением между группами финеренона и группой эплеренона. Гиперкалиемия 6,0 ммоль/л выявлена у пяти пациентов (1/212 (0,5%) в группе эплеренона и 1/164 (0,6%) и 3/160 (1,9%) в группах финеренона в дозе 7,5–15 мг и 15–20 мг соответственно). Однако среднее изменение концентрации калия в сыворотке крови от исходного уровня к окончанию приема препаратов было больше в группе эплеренона (+0,262 ммоль/л), чем в каждой из групп финеренона (+0,119–0,202 ммоль/л). Систолическое АД во всех группах сопоставимо снизилось в среднем на 3 мм рт.ст. Среднее значение рСКФ незначительно увеличилось в двух группах приема более низких доз финеренона и снизилось в остальных группах. Наблюдались единичные случаи снижения рСКФ на ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 и $\geq 57\%$ во всех группах. Всего за время исследования зафиксировано пять почечных событий, приведших к госпитализации: два в группе эплеренона и по одному в группах доз финеренона 2,5–5,0 мг, 7,5–15 мг и 15–20 мг. Применение АМКР у пациентов с ХСНнФВ является патогенетически обоснованным, но назначение препаратов в терапевтической дозе часто ограничивается риском развития гиперкалиемии, ухудшением функции почек, развитием эндокринных нарушений (у неселективных препаратов). Поэтому финеренон может стать альтернативой блокады МР, особенно в группах риска развития гиперкалиемии. Результаты исследования ARTS-HF способствовали дальнейшему изучению нового АМКР у пациентов с ХСН в дозе 10–20 мг/сут.

Систематический обзор и метаанализ 2018 года трех исследований с участием 1520 пациентов с ХСН показал сопоставимое со стероидными АМКР (спиронолактон, эплеренон) действие финеренона на снижение уровня NT-proBNP. Эффективность препарата зависела от дозы. Финеренон в дозе 10 мг/сут показал немного лучший результат, чем стероидный АМКР ($p > 0,05$). Однако частота побочных эффектов оказалась значительно ниже

по сравнению с стероидными АМКР в дозе 25–50 мг/сут (RR=0,81; 95% ДИ—0,66–0,99; $p=0,04$). Уровень калия в сыворотке крови в группе финеренона 10 мг/сут был ниже, чем в группе стероидных АМКР в дозе 25–50 мг/сут, а рСКФ выше у пациентов, получавших финеренон, по сравнению с пациентами, получавшими стероидные АМКР ($p=0,05$). На основании метаанализа исследователи сделали вывод о дозозависимой эффективности финеренона у пациентов с ХСН. Препарат в дозе 10 мг/сут показал сопоставимый результат со стероидными АМКР в дозе 25–50 мг/сут. Отличительной особенностью финеренона является его меньшее влияние на калиемию и рСКФ [21].

Оценка эффективности финеренона продолжилась в нескольких исследованиях III фазы с участием свыше 18 600 пациентов с СД, ХБП, ХСН—FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FINEARTS-HF. Осенью 2020 года опубликованы результаты исследования FIDELIO-DKD [22]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 5734 пациента с ХБП и СД 2 типа. В исследование включались пациенты с уровнем калия 4,8 ммоль/л и менее. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,6 года. Финеренон назначался в дозе 10 или 20 мг/сут дополнительно к терапии гипогликемическими препаратами и блокаторами РАС (и-АПФ или БРА) в максимальных переносимых дозах. На фоне приема препарата произошло значимое снижение первичной комбинированной точки (риск почечной недостаточности, стойкое снижение рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение как минимум 4-х недель или смерть от почечной причины) на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ—0,73–0,93, $p=0,0014$) по сравнению с плацебо. Финеренон уменьшал риск развития почечной недостаточности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ—0,72–1,05), риск стойкого снижения рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ—0,72–0,92). За время проведения исследования зарегистрировано 4 случая смерти от почечного заболевания (по 2 в каждой группе). В группе финеренона существенно снизился риск развития вторичной комбинированной конечной точки (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу СН) на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ—0,75–0,99; $p=0,0339$) и отдельных ее компонентов: риск СССР на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ—0,68–1,08); риск развития нефатального ИМ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,58–1,09) и риск госпитализации по поводу СН на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ—0,68–1,08). В феврале 2021 года завершилось рандомизированное, плацебо-кон-

тролируемое исследование III фазы FIGARO-DKD, начатое в 2015 году [23, 24]. Медиана наблюдения составила 3,4 года. В данном проекте изучалась популяция пациентов с СД 2 типа и ХБП (7437 больных) как и в FIDELIO-DKD, но первичная конечная точка оценивала эффективность и безопасность финеренона в снижении риска развития ССС, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН. Вторичные конечные точки отражали следующие показатели: время до развития почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение не менее 4-х недель или почечной смерти; время до смерти от любой причины; время до госпитализации по любой причине; изменение соотношения альбумин/креатинин в моче через 4 месяца приема препарата по сравнению с исходным уровнем показателя; время до первого появления комбинированной конечной точки (начало почечной недостаточности, устойчивое снижение рСКФ $\geq 57\%$ от исходного уровня в течение не менее 4-х недель или почечная смерть). В исследовании участвовали пациенты с умеренной альбуминурией (альбумин/креатинин более 30 мг/г и менее 300 мг/г в моче) и рСКФ от 25 до 90 мл/мин/1,73 м² (ХБП 1–4 стадии) и больные с выраженной альбуминурией (альбумин/креатинин от 300 мг/г до 500 мг/г) и рСКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 1–2 стадии). Уровень калия выше 4,8 ммоль/л был критерием исключения. Средний возраст участников находился в пределах 64,1 \pm 9,8 л. Кардиоваскулярные заболевания в анамнезе имели 45% больных. У большинства (более 60%) пациентов рСКФ составила 60 мл/мин/1,73 м² и более, а среднее значение альбумин/креатинин — 308 мг/г. Около 98% пациентов находились на постоянной гипогликемической терапии, из них только 8,4% получали иНГКТ-2 и 7,5% арГПП-1. Исходная доза препарата зависела от рСКФ. При рСКФ от 25 до менее чем 60 мл/мин/1,73 м² препарат назначался в стартовой дозе 10 мг/сут, а при рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² и более — 20 мг/сут. Дозу препарата увеличивали до целевой 20 мг у пациентов со стабильной СКФ и уровнем калия не более 4,8 ммоль/л. При гиперкалиемии 5,5 ммоль/л препарат отменялся. Финеренон продемонстрировал благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы в виде достоверного снижения первичной конечной точки на 13% по сравнению с плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ — 0,76–0,98; $p=0,03$). Полученный результат в большей степени был обусловлен уменьшением частоты госпитализаций по поводу СН (ОР 0,71; 95% ДИ — 0,56–0,90). События вторичной комбини-

рованной конечной точки реже регистрировались в группе финеренона (у 350 пациентов — 9,5%), чем в контрольной группе (у 395 пациентов — 10,8%) (ОР 0,87; 95% ДИ — 0,76–1,01). Препарат показал хорошую переносимость, сопоставимую с плацебо. Однако в основной группе чаще развивалась гиперкалиемия (у 1,2% пациентов), потребовавшая отмены препарата, чем в группе плацебо (у 0,4% пациентов). Эпизоды гипокалиемии почти в 2 раза реже выявлялись в группе финеренона. Анализ развития нежелательных явлений, связанных с COVID-19, показал меньшее число осложнений на фоне приема финеренона, в том числе тяжелых, по сравнению с плацебо (38 — 1,0% против 63 — 1,7%). Результаты завершившихся исследований продемонстрировали высокую эффективность финеренона в популяциях пациентов с ХСНнФВ, СД 2 типа, ХБП. Исследование FIGARO-DKD выявило положительное влияние финеренона на прогноз у пациентов и с начальными стадиями ХБП (1–2 стадии).

В 2020 году инициировано исследование по изучению эффективности и безопасности финеренона у больных с симптомной ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно доказательств положительного влияния на прогноз среди указанной группы пациентов какого-либо медикаментозного препарата, поэтому проведение исследования FINEARTS-HF (NCT04435626) является своевременным и актуальным. Согласно информации, опубликованной в базе данных клинических исследований U. S. National Library of Medicine, это многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с включением 5500 пациентов 40 лет и старше с ХСН II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, принимающих регулярную диуретическую терапию не менее 30 дней до рандомизации и имеющих одну из структурных изменений сердца: диаметр левого предсердия (ЛП) $\geq 3,8$ см, площадь ЛП ≥ 20 см², индекс объема ЛП >30 мл/м², индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м² (у мужчин) /95 г/м² (у женщин), толщину межжелудочковой перегородки или толщину задней стенки $\geq 1,1$ см. В исследовании не участвуют пациенты с рСКФ < 25 мл/мин /1,73 м², уровнем калия в плазме крови $> 5,0$ ммоль/л, острым миокардитом, ИМ, операцией аортокоронарного шунтирования, инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение 90 дней до рандомизации, чрескожным коронарным вмешательством в течение 30 дней до рандомизации, с альтернативной причиной симптомов ХСН. Запланированный период

наблюдения за пациентами составляет 42 месяца. Назначение финеренона в исследовании дифференцировано в зависимости от рСКФ: если рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², то начальная доза составит 10 мг/сут, максимальная — 20 мг/сут; если рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м², то начальная доза — 20 мг/сут, максимальная — 40 мг/сут. Эффективность препарата будут оценивать по его влиянию на риск ССС и течение ХСН. В исследовании также планируется изучить динамику качества жизни пациентов с помощью Канзасского опросника по кардиомиопатиям (KCCQ) через 6, 9, 12 месяцев лечения, почечных исходов (устойчивого снижения рСКФ 40% относительно исходного уровня в течение не менее 4-х недель или устойчивого снижения рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или начало диализа или трансплантации почки), риск смерти от любой причины.

Заключение

Обзор исследований, представленный в данной статье, наглядно демонстрирует клиническую эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда, ХСН в сочетании с СД 2 типа и хронической болезнью

почек. Применение АМКР у пациентов с ХСНФВ является необходимым, но в ряде случаев ограничивается повышенным риском развития гиперкалиемии и нарушений функции почек, особенно в группах пациентов с сопутствующим СД и ХБП. Полученные доказательства эффективности и безопасности нестероидного АМКР финеренона дают возможность более широкого применения АМКР в тяжелой популяции пациентов с неблагоприятным прогнозом. Требуется дальнейшее изучение совместного применения финеренона и ряда сахароснижающих препаратов (иНГКТ-2, аргППП-1) с доказанным нефропротективным эффектом. Данная комбинация может способствовать дополнительному снижению кардиоренального риска. Итоги продолжающихся проектов, а также запуск новых исследований с участием пациентов ХСНФВ позволят разработать более конкретные пациентоориентированные рекомендации по ведению коморбидных больных высокого риска.

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

Литература/References

1. Clinical recommendations: Chronic heart failure. 2020 Russian Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (11): 40–83. Russian (Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Российское кардиологическое общество. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 40–83). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Cardiology. 2021;61 (4): 4–14. Russian (Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61 (4): 4–14).
3. Mardanov B.Y., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: separate issues of etiopathogenesis, prognosis and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology 2016; 12 (6): 743–748. Russian (Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (6): 743–748). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>
4. Deinum J, Riksen NP, Lenders JW. Pharmacological treatment of aldosterone excess. Pharmacol Ther. 2015; 154: 120–133. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.07.006
5. Kirichenko A.A. Cardioprotective effect of eplerenone. Consilium Medicum. 2018;20 (1): 15–20. Russian (Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона. Consilium Medicum. 2018;20 (1): 15–20). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20
6. Kovalenko E.V., Lozhkina M.V., Markova L.I., Arabidze G.G. New direction of medical correction of chronic heart failure with a low ejection fraction. International journal of heart and vascular diseases. 2020;8 (27): 38–49. Russian (Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8 (27): 38–49). DOI: 10.15829/2311-1623-8-27
7. Chrissobolis S. Vascular Consequences of Aldosterone Excess and Mineralocorticoid Receptor Antagonism. Curr Hypertens Rev. 2017;13 (1): 46–56. doi: 10.2174/1573402113666170228151402
8. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12 (1): 19–26. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.001

9. Azibani F., Benard L., Schlossarek S. et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. 2012;59 (6): 1179–87. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190512
10. Pitt B., Zannand F., Remme W., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
11. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21. DOI: 10.1056/NEJMoa030207
12. Kovesdy C.P., Matsushita K., Sang Y. et al. CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy100
13. Girerd N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;7;36 (34): 2310–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv273
14. Montalescot G., Bertram Pitt B., Lopez de Sa E., et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *European Heart Journal.* 2014; 35: 2295–2302. doi:10.1093/eurheartj/ehu164
15. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephro-protection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8): 7–37. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8): 7–37). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
16. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35 (7): 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eh386
17. Chung E.Y., Ruospo M., Natale P. et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10:CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4
18. Sueta D., Yamamoto E., Tsujita K. Mineralocorticoid Receptor Blockers: Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22 (3): 21. doi: 10.1007/s11906-020-1023-y
19. Pitt B., Kober L., Ponikowski P., et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34 (31): 2453–63. doi: 10.1093/eurheartj/eh318
20. Filippatos G., Anker S.D., Böhm M., et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37 (27): 2105–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132
21. Pei H., Wang W., Zhao D, et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoidreceptor antagonist finerenone for the treatmentof chronic heart failure. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [2018] 97:16: www.md-journal.com <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010254/>
22. Bakris G., Agarwal R., Anker S. et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383:2219–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
23. Rico-Mesa J.S., White A., Ahmadian-Tehrani A. et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Current Cardiology Reports* 2020; 22 (11): 140. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01399-7>
24. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., Anker S.D., Bakris G.L., Rossing P., Joseph A., Kolkhof P., Nowack C., Schloemer P., Ruilope L.M.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956

Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф.

Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия.

Анемия — часто встречающийся синдром многих заболеваний, с которым сталкиваются в своей работе врачи первичного звена здравоохранения. Анемия получила широкое распространение (до 25% населения Земли), чем характеризуется актуальность данной проблемы. Причины анемии: острая и хроническая кровопотеря, нарушение всасывания железа и витаминов, гемолиз эритроцитов, угнетение костномозгового кроветворения, нарушение синтеза эритропоэтинов. Поскольку проявления анемического синдрома неспецифичны (слабость, одышка при физической нагрузке, головокружение, тахикардия), это зачастую трактуется врачами как проявление хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией, что приводит к поздней диагностике и неправильной тактике ведения больного.

В обзорной статье отражены основные причины развития дефицита железа в организме, особое внимание уделено дифференциальной диагностике анемий, особенностям течения анемий при коморбидных состояниях, а также методам коррекции железодефицитных состояний.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, гемоглобин, трансферрин, гепсидин, препараты железа, эритропоэтин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волчкова Наталья Сергеевна*, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-6651-662X

Субханкулова Саида Фаридовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-6722-483X

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10 (34): 44–53. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-44-53

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 24.02.2022

Принята: 04.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 (917) 861-62-99. E-mail: natalyavolchkova@mail.ru

Diagnosis and management of anemia in clinical practice and its association with cardiovascular pathology

Volchkova N. S., Subkhankulova S. F.

Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia

Abstract

Anemia is a syndrome that can be presented in many medical conditions that primary healthcare professionals face during their practice. Anemia has become widespread (up to 25% of the world's population), which makes this health issue highly relevant. The causes of anemia may include: acute and chronic blood loss, impaired absorption of iron and vitamins, hemolysis, inhibition of bone marrow hematopoiesis, impaired erythropoietin synthesis. Since the manifestations of anemia are nonspecific (weakness, shortness of breath during exercise, dizziness, tachycardia), they can be interpreted as chronic heart, lung or kidney disease that can lead to late diagnosis and treatment of this pathology. General practitioners have to be aware of the etiology, pathogenesis, and clinical signs of anemia as well as actively apply laboratory and instrumental diagnostic tools, and have a good understanding of the mechanisms of action of anemia medications and consider its indications and contraindications when prescribing. The review focuses on the main causes of iron deficiency, differential diagnosis between anemias, treatment options for iron deficiency anemia.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, hemoglobin, transferrin, hepcidin, iron preparations, erythropoietin.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalya S. Volchkova, M.D., Ph.D., docent of the Department of therapy, geriatric and family medicine of the Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia.

Saida F. Subkhankulova, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of therapy, geriatric and family medicine of the Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia.

FOR CITATION

Volchkova N.S., Subkhankulova S.F. Diagnosis and management of anemia in clinical practice and its association with cardiovascular pathology. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022. 10 (34): 44–53. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-44-53

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АХЗ — анемия хронических заболеваний
В/в — внутривенное
ДЖ — дефицит железа
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛ-6 — интерлейкин-6
НТЖ — насыщение трансферина железом

ОАК — общий анализ крови
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОШ — отношение шансов
СН — сердечная недостаточность
ССС — сердечно-сосудистая система
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Анемия — клиничко-лабораторный синдром, который характеризуется снижением количества эритроцитов или гемоглобина в единице объема крови, вследствие различных патологических (физиологических) процессов в организме [1].

Наиболее частые причины анемий в клинической практике:

— железодефицитная анемия (ЖДА) — 29%;
— хронические заболевания — 27%;
— острые кровотечения — 17,5%;
— гемолиз — 17,5%.

Общепринятой классификации анемий нет, но рекомендовано распределение анемий по среднему объему эритроцитов (mean cell volume, MCV) на:

- микроцитарные (MCV < 80 фл) — гипохромная;
- нормоцитарные (MCV = 80–95 фл) — нормохромная;

- макроцитарные (MCV > 95 фл) — гиперхромная.

По патофизиологическому признаку выделяют анемии:

- связанные с недостаточным синтезом эритроцитов и/или Hb;
- связанные с повышенным распадом эритроцитов.

По степени снижения гемоглобина анемии делятся на:

- тяжелые (Hb < 70 г/л);
- средней тяжести (Hb 70–100 г/л);
- легкие (Hb > 100 г/л).

В клинической практике удобно делить анемии на следующие группы для выбора оптимальной тактики лечения пациента:

- 1-я группа — «дефицитные» анемии, связанные с недостаточностью железа, (включая постгеморрагические) или витамина B12 (фолиевой кислоты);
- 2-я группа — анемии хронических заболеваний, которые сопровождают хронические инфекционные, воспалительные, аутоиммунные и онкологические заболевания;
- 3-я группа — «гематологические» анемии, связанные с недостаточностью костного мозга (гемобластозы, апластическая анемия), либо с усиленным распадом эритроцитов (гемолитическая анемия) [2].

Железодефицитная анемия

ЖДА — заболевание, распространенное во всем мире. Оно занимает первое место по частоте встречаемости (90 % в детском возрасте и 80 % у взрослых от всех анемий). ЖДА — полиэтиологичное заболевание, его развитие связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией. Общеизвестно, что анемии, в том числе ЖДА, зависят от: социально-экономических условий проживания, питания, кровотечений различной локализации, поражения паразитарными заболеваниями и др. Экспертами Всемирной организации здравоохранения было установлено, что анемию часто можно наблюдать в развивающихся странах, и что наиболее подвержены ей маленькие дети и беременные женщины (табл. 1) [3].

Обмен железа в организме

В организме взрослого человека содержится примерно 3–5 г связанного железа, 70 % которого

Таблица 1

Распространенность анемии в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	Развитые страны	Развивающиеся страны	Весь мир
Дети в возрасте 0–4 лет	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

есть в гемоглобине. При повышенном расходе железа (вследствие кровопотерь или нарушенного всасывания) активизируется депо. В депонировании железа в организме основное значение имеет ферритин. Ферритин — белок с молекулярной массой 480 кДа, функция которого заключается в накоплении и хранении запасов железа. В физиологических условиях количество ферритина сопоставимо с количеством железа в организме (чем больше ферритина, тем больше железа). Главные депо железа: печень, селезенка, костный мозг. Всасывание железа происходит в верхних отделах тонкого кишечника, причем усваивается из пищи около 10–20 % железа. Усвоение железа возможно только в двухвалентном состоянии (Fe²⁺), поскольку трехвалентное железо (Fe³⁺) практически не всасывается [4].

Важную функцию в транспорте железа выполняют белки — трансферрин и трансферриновый рецептор. Трансферрин имеет молекулярную массу 80 кДа и служит для транспортировки железа в ткани (костный мозг, печень, селезенку). Он синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин транспортирует как железо, попавшее в организм с пищей, так и как железо, высвобожденное из депо (макрофагов). Однако оно не может быть транспортировано из комплекса трансферрин–железо прямо в клетку. Для этого нужен еще один белок — трансферриновый рецептор. Комплекс трансферрин–трансферриновый рецептор погружается в клетку, где из него высвобождается железо [5].

Из поступающего с пищей железа усваивается только 10–15 % (примерно 2,5 мг), при этом со стулом, мочой, эпидермисом кожи, волосами и ногтями выводится около 1 мг железа в сутки, а у молодых менструирующих женщин еще больше. Поэтому, чтобы восполнить суточные потери микроэлемента, количество поступающего железа должно быть в 5–10 раз выше.

Выделяют следующие стадии дефицита железа:

I. Прелатентный дефицит (дефицит депо железа);

II. Латентный дефицит железа (дефицит транспортного железа);

III. Железодефицитная анемия.

Повышенный расход железа сначала приводит к выведению его из депо, затем снижается уровень ферритина, при этом показатели сывороточного железа, трансферрина и гемоглобина крови остаются в пределах нормы, а клинических проявлений анемии у больного нет. Эта стадия называется прелатентным дефицитом железа.

При продолжающемся повышенном расходе железа и истощенных запасах депо снижается уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина, показатели же гемоглобина и эритроцитов остаются в пределах нормы. Данная стадия свидетельствует о латентном дефиците железа.

Наконец, на этапе ЖДА, полное истощение запасов депо и транспортного железа приводит к снижению образования гемоглобина, и появляются клинические признаки ЖДА.

Основные причины развития ЖДА

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита, выделяют анемии, связанные с кровопотерей, нарушением всасывания, повышенной потребностью в железе и особенностями питания [6].

1. Кровотечения:

а) маточные (миома матки, рак шейки матки, эндометриоз, дисфункциональные нарушения яичников и др.);

б) желудочно-кишечные (язвенная болезнь, геморрой, рак, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулярная болезнь кишечника, НПВП-гастро- и энтеропатия, меккелев дивертикул);

в) легочные (рак, бронхоэктазы, изолированный легочный гемосидероз);

г) почечные (мочекаменная болезнь, гематурический нефрит, опухоли);

д) носовые.

2. Повышенный расход железа:

а) беременность, лактация;

б) период роста и полового созревания — в подростковом возрасте;

в) хронические инфекции, опухоли;

г) гельминтозы.

3. Нарушение всасывания железа:

а) резекция желудка;

б) энтерит, спру;

в) целиакия.

4. Нарушение процесса транспорта железа в связи с дефицитом трансферрина при первичной патологии печени.

5. Недостаточное поступление железа:

а) дети, находящиеся на искусственном вскармливании смесями с недостаточным содержанием железа;

б) вегетарианство, голод.

6. Ятрогенные причины:

а) донорство;

б) гемодиализ;

в) частое взятие крови на исследование.

Необходимо помнить, что причиной ЖДА может стать не одно, а два и более заболеваний.

В соответствии с лабораторными и клиническими проявлениями принято выделять следующие стадии ЖДА:

1-я стадия — уменьшение запасов железа в депо в связи превышением расходов железа над его поступлением, при этом всасывание железа в кишечнике увеличивается.

2-я стадия — выраженное истощение запасов в депо (сывороточное железо менее 10,7 мкмоль/л, насыщение трансферрина — ниже 17,8%) приводит к снижению эритропоэза.

Данные стадии соответствуют латентному дефициту железа. В диагнозе отражают лабораторные изменения (снижение сывороточного железа) и клинические сидеропенические симптомы.

3-я стадия — анемия легкой степени (компенсированная) — уровень гемоглобина 100–120 г/л.

4-я стадия — анемия средней тяжести (субкомпенсированная) — уровень гемоглобина менее 100 г/л.

5-я стадия — тяжелая анемия — уровень гемоглобина 60–80 г/л с развитием гипоксии тканей и сосудистыми нарушениями.

Диагноз ЖДА основывается на характерной клинике заболевания и наличии лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа.

Основные клинические проявления ЖДА — сидеропенический и гипоксический синдромы [7]. Сидеропенические симптомы характерны только для ЖДА. Особенно выраженные изменения характерны для тканей с постоянной регенерацией: **кожа** бледнеет, становится сухой, покрывается трещинами. Появляется легкая иктеричность носогубного треугольника и пальцев рук, связанная с нарушением обмена каротина при дефиците железа. Могут развиваться «заеды» в углах рта — ангулярный стоматит.

Ногти становятся ложкообразными, вогнутыми, расслаивающимися («койлонихия»).

Язык: характерно развитие глоссита (покраснение и болезненность, а также атрофия сосочков).

Волосы седеют, выпадают, становятся ломкими и сухими.

Мышечная слабость развивается даже при незначительной физической нагрузке. Появляются дизурические явления — непроизвольное мочеиспускание — в результате слабости сфинктерного аппарата.

Picachlorotica — извращение вкуса и обоняния — у пациента появляется желание есть несъедобные вещи, такие как: мел, землю, песок, сырые крупы; вдыхать вещества с резким запахом: бензин, ацетон и др.

Гипоксический синдром характеризуется поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Симптомы поражения ССС:

- ♦ тахикардия;
- ♦ гипотония;
- ♦ одышка;
- ♦ кардиалгия;
- ♦ пастозность нижних конечностей;
- ♦ усугубление приступов стенокардии и декомпенсации сердечной деятельности, особенно у пожилых пациентов.

При длительном течении ЖДА у пациентов нарастают явления миокардиодистрофии, появляется систолический шум на верхушке сердца и проекции легочной артерии [8, 9].

Поражение нервной системы проявляется головной болью, головокружением, снижением способности концентрироваться, быстрой утомляемостью при физической работе, снижением интеллектуальных способностей у детей.

Изменения в ЖКТ, связанные с нарушением тканевого дыхания вследствие дефицита железа, проявляются в виде гастрита, затрудненного глотания, отсутствии аппетита, ахлоргидрии, вздутии кишечника, диареи или запора. При этом снижение секреции и кислотообразования при хронических гастритах рассматривается как следствие, а не причина железодефицита и объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка. Предполагается, что дефицит железа в кишечной стенке может вызвать повышенную абсорбцию и накопление в организме токсических концентраций металлов-антагонистов железа, например, кадмия [10].

Несмотря на характерную клиническую картину ЖДА, решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования [11].

Лабораторная диагностика ЖДА

1. Общий клинический анализ крови (ОАК). ОАК проводится с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и обязательным подсчетом среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах (МСН), гематокрита (Hct), уровня молодых эритроцитов (ретикулоцитов) в крови. Для ЖДА характерно снижение вышеперечисленных показателей, при морфологическом исследовании — гипохромия и микроцитоз эритроцитов.

2. Биохимические показатели обмена железа определяют уровень железа сыворотки крови, трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) — отношение сывороточного железа к уровню сывороточного трансферрина (норма — 17,8–43,3%), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), а также ферритина (норма — 11,0–306,8 нг/мл). Для ЖДА характерен низкий уровень ферритина сыворотки (снижение ниже 100 мкг/л или 100–299 мкг/л при НТЖ < 20%) — как показателя истощения депо железа, повышенные показатели ОЖСС (норма — 45,3–77,1 мкмоль/л) и трансферрина (норма — 2–3,6 г/л). Если показатели НТЖ > 20% и ферритин > 100 мкг/л даже при снижении уровня сывороточного железа ≤ 12 мкмоль/л у мужчин дефицита его нет.

3. При нарушенном всасывании железа в тонком кишечнике и развитии резистентной к лечению пероральными препаратами анемии необходимо исключить целиакию. Для этого определяют антитела к тканевой транскляминазе (анти-tTG) и к эндомизию (Anti-EMA). При выявлении лейкопении и тромбоцитопении в ОАК проводят костномозговую пункцию [12].

4. Для верификации диагноза, пациентам с ЖДА необходимо провести следующие инструментальные диагностические исследования:

— эндоскопические исследования (эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, для исключения возможного источника кровопотери, либо нарушенного всасывания железа);

— ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и щитовидной железы;

— электрокардиографию (ЭКГ);

— эхокардиографию (Эхо-КГ);

— рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки.

Проведенные инструментальные исследования позволяют определить источник кровопотери в ЖКТ, однако следует помнить, что ЖДА может развиваться у пациентов с носовыми кровотечениями, гематурией (при мочекаменной болезни, раз-

личных нефритах и нефропатиях), при ятрогенных причинах (частый забор крови для исследований и кровопускания). Железодефицит может развиваться также при кровопотерях в замкнутой полости при травмах, опухолях и эндометриозе.

Дифференциальная диагностика ЖДА

Дифференциальную диагностику ЖДА проводят с анемией при хронических воспалительных и опухолевых заболеваниях («анемия хронических заболеваний» и гипохромными анемиями, протекающими с перегрузкой железом: α - и β -талассемии, порфирия).

Дифференциальная диагностика ЖДА и анемии хронических заболеваний (АХЗ) представлена в таблице 2.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний (АХЗ)

Показатель	Норма	ЖДА	АХЗ
Сывороточное железо	10,7–32,2 мкмоль/л	↓	↓ N
ОЖСС	45,3–77,1 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	17,8–43,3%	↓	N ↓ ↑
Ферритин сыворотки	11,0–306,8 нг/мл	↓	N или ↑

Примечание. N — нормальное значение показателя; ↓ — снижение показателя; ↑ — повышение показателя.

Лечение ЖДА

Основные подходы к терапии ЖДА, сформулированные Л.И. Идельсоном в 1981 году, остаются в силе и сегодня:

— компенсировать ЖДА только диетическим питанием невозможно;

— терапия первой линии — пероральные препараты железа, которые должны применяться в достаточных дозах (100–200 мг/сут) и длительно (не менее 3 мес);

— нормализация уровня Hb — не повод прекратить лечение, необходимо пополнить запасы железа в депо (определяют по уровню ферритина сыворотки крови);

— переливание крови при ЖДА можно проводить только по жизненным показаниям [13].

Применяются две группы препаратов: содержащие железо в двухвалентной форме (ионные, солевые) и трехвалентной форме (неионные) — на основе гидроксида полимальтозного комплекса (ГПК) и протеина сукцинилата [14]. Суточная доза железа должна составлять 100–200 мг. Степень абсорбции двухвалентных солей железа заметно выше, чем трехвалентных, поэтому они оказывают более быстрый эффект и скорее нормализуют уровень

Hb по сравнению с трехвалентными. Препараты с гидроксидполимальтозным комплексом (трехвалентное железо) имеют лучшую переносимость для ЖКТ, поэтому они предпочтительнее для лечения больных с гастроэнтерологической патологией и детей [15].

Парентеральные препараты железа назначают при непереносимости пероральных форм, необходимости быстрого восполнения запасов железа (тяжелая ЖДА, послеоперационный период), нарушении всасывания железа (например, при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника). Парентеральные формы препаратов железа предпочтительнее вводить внутривенно, так как внутримышечное введение менее эффективно и может осложниться развитием постинъекционных инфильтратов [16].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ)

АХЗ занимает второе место по распространенности после ЖДА и развивается при острых и хронических заболеваниях (особенно часто встречается в пожилом и старческом возрасте). Обычно это умеренная, нормохромная микроцитарная анемия с уровнем Hb 90–120 г/л и гематокритом 30–40%. При хроническом и длительном течении заболевания она становится гипохромной [17].

АХЗ развивается при многих заболеваниях и состояниях: инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии), гемобластозах и злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях кишечника, саркоидозе, хронической болезни почек, сахарном диабете). Основной механизм развития АХЗ — образование белка гепсидина, который вырабатывается гепатоцитами в условиях воспаления. Гепсидин блокирует абсорбцию железа в тонком кишечнике и повторную утилизацию его из депо, приводя к снижению концентрации железа в плазме крови. Помимо этого, фактором патогенеза АХЗ является снижение образования эритропоэтина в почках вследствие избытка провоспалительных цитокинов — интерферона- α (ИФН- α), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ-1,6) [18, 19].

Дефицит железа (ДЖ) и анемия являются одними из наиболее часто наблюдаемых сопутствующих заболеваний при ХСН и оба они независимо связаны с ухудшением клинического состояния и исходов. Наличие этих сопутствующих заболеваний было связано не только с худшим прогнозом, но и с прогрессирующей тяжестью, связан-

ной с более высокими показателями смертности. Хотя ДЖ традиционно связывали с анемией, обычно называемой ЖДА, эти два состояния не обязательно сосуществуют. Фактически, ДЖ слабо связана с показателями эритроцитов при сердечной недостаточности (СН), что указывает на то, что ДЖ у этих пациентов следует наблюдать независимо от эритропоэтического статуса. Уровень железа, независимо от уровня гемоглобина, связан со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением качества жизни и повышенным риском смерти и (повторной) госпитализации [20]. Было показано, что внутривенная коррекция ДЖ улучшает качество жизни, физическую работоспособность и симптомы независимо от уровня гемоглобина. Эти наблюдения подчеркивают решающую роль железа помимо эритропоэза. Кроме того, несмотря на то, что недавнее исследование AFFIRM-AHF статистически не учитывало первичную конечную точку (то есть комбинированные повторные госпитализации или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний), внутривенное (в/в) введение железа пациентам с острой СН значительно снижало частоту повторных госпитализаций [20]. В дополнение к его важной роли в транспорте и хранении кислорода в составе гемоглобина и миоглобина соответственно, железо имеет решающее значение для многих ферментов и белков, участвующих в процессах окислительного метаболизма (например, митохондриальная дыхательная цепь, окислительные ферменты и защита от окислительного стресса), микроРНК, биогенез, функция щитовидной железы, центральной нервной системы и иммунной системы [20]. Кроме того, железо имеет решающее значение для синтеза и деградации белков, липидов (например, β -окисление жирных кислот), углеводов, ДНК и РНК [20]. Следует отметить, что железо особенно важно для клеток с высокой потребностью в энергии (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны, почечные и скелетные клетки) или с высокой митогенной активностью (например, гемопоэтические и иммунные клетки). Хотя ферритин является одним из наиболее широко используемых биомаркеров для выявления ДЖ, на уровень ферритина в сыворотке могут сильно влиять несколько факторов, таких как: воспаление, инфекция и злокачественное новообразование, что делает его ложно повышенным при воспалительном состоянии, таком как СН, и, таким образом, не коррелирует с доступностью железа. В одном из исследований при сравнении пациентов с нормальным и низким уровнем ферри-

тина, при более низком уровне был более высокий риск СН [отношение рисков (ОР)=2,24, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–4,35; $p=0,02$], как и у пациентов с высоким уровнем ферритина (HR=1,81, 95% ДИ 1,01–3,25; $p=0,04$) после корректировки на потенциальные искажающие факторы. Примечательно, что низкие уровни ферритина оставались связанными с возникновением СН даже после исключения пациентов с анемией (ОР=2,28, 95% ДИ 1,11–4,68; $p=0,03$) [21].

У пациентов с ХСН распространенность анемии нарастает по мере прогрессирования СН и достигает 80% при IV функциональном классе по NYHA. Анемия является дополнительным фактором риска смертности и осложнений течения заболевания (снижения толерантности к физической нагрузке и фракции выброса). Прогрессирование ХСН способствует и почечной дисфункции, приводя к активации ренин-ангиотензиновой системы, вазоконстрикции и снижению синтеза эритропоэтина. Своевременное лечение анемии способно предотвратить усугубление СН и почечной дисфункции (кардиоренального континуума), позволяя уменьшить частоту госпитализаций, снизить дозу мочегонных препаратов и улучшить качество жизни пациентов [22].

Диагностика анемии хронических заболеваний

Диагноз АХЗ констатируют при наличии у больного хронического заболевания, чаще всего сердечно-сосудистого, аутоиммунного, инфекционного или онкологического генеза [23]. Подозрение на АХЗ вызывает анемия длительная, рефрактерная к лечению пероральными препаратами железа. Дифференциальную диагностику АХЗ проводят, прежде всего, с ЖДА, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина, то есть депо железа. При ЖДА уровень ферритина снижен, а при АХЗ он остается в пределах нормы или даже повышен, так как ферритин является белком острой фазы воспаления. Уровень же трансферрина (белка-переносчика железа) в сыворотке крови значительно повышен у пациентов с ЖДА, и, наоборот, снижен у больных АХЗ.

Поскольку клинические проявления анемического синдрома неспецифичны (слабость, одышка при физической нагрузке, головокружение, тахикардия), это требует дополнительного обследования пациента для исключения либо подтверждения сердечно-сосудистой патологии. Помимо тщательного сбора анамнеза и объективного осмотра, необходимо провести лабораторно-инструмен-

тальное обследование пациента (ЭКГ, Холтер-ЭКГ, ЭХО-КС, СМАД и др.)

Лечение АХЗ

Главный принцип терапии АХЗ — лечение приведшего к ней основного заболевания [24]. Доказано, что АХЗ является фактором, ухудшающим течение многих хронических заболеваний (аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, сердечно-сосудистых патологий, сахарного диабета и др.) и служит предиктором высокой смертности при данных состояниях. Установлено, что у больных с тяжелой АХЗ вероятность летального исхода в 2 раза выше, чем при анемии легкой степени. Компенсация анемии способна положительно повлиять на течение заболеваний.

Существует 3 основных направления в лечении АХЗ [25]:

- переливание компонентов крови;
- назначение препаратов железа;
- применение стимуляторов эритропоэза.

Переливание компонентов крови — широко распространенное терапевтическое вмешательство, дающее быстрый эффект. Гемотрансфузия абсолютно показана пациентам с жизнеугрожающей анемией (Hb < 65 г/л). Она также может применяться у больных с выраженным (Hb < 80 г/л) или осложненным кровотечением АХЗ. Однако следует помнить, что переливания крови и ее компонентов дают кратковременный эффект, в связи с разрушением эритроцитов в кровеносном русле пациента, и могут приводить к возможным осложнениям со стороны иммунной системы вплоть до анафилактического шока. Кроме того, нельзя гарантировать абсолютную защиту пациента от возможного заражения гемотрансмиссивными инфекциями (ВИЧ, вирусные гепатиты и др.). Повторные гемотрансфузии могут привести к подавлению выработки эндогенного эритропоэтина и угнетению эритропоэза.

Назначение препаратов железа

Лечение АХЗ с помощью пероральных препаратов железа считается малоэффективным, поскольку вырабатываемый гепатоцитами гепсидин, нарушает всасывание железа в кишечнике. Только при АХЗ с сопутствующим дефицитом железа возможен положительный эффект от пероральных препаратов [25].

Учитывая патогенез АХЗ, более целесообразно применение внутривенных препаратов железа, но и в этом случае не всегда удается достигнуть желаемого результата, так как при АХЗ снижается выработка эритропоэтина. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХЗ является комби-

нированное использование эритропоэтина и внутривенных препаратов железа. Современные парентеральные препараты железа позволяют за 1–2 инфузии добиться необходимого результата и долгое время поддерживать уровень гемоглобина. В одном из исследований, среди пациентов, получавших в/в карбоксимальтозат железа, 50 % сообщили о значительном или умеренном улучшении по сравнению с 28 % пациентов, получавших плацебо, (ОШ улучшения 2,51; 3,61). Среди пациентов, получавших 200 мг карбоксимальтозата железа, 47 % имели функциональный класс I или II по NYHA на 24-й неделе по сравнению с 30 % пациентов, получавших плацебо (ОШ улучшения на один класс 2,40; 95 % ДИ от 1,55 до 3,71). Результаты были одинаковыми у пациентов с анемией и у пациентов без анемии. Значительные улучшения были отмечены при применении карбоксимальтозата железа по тесту 6-минутной ходьбы и при оценке качества жизни. Показатели смертности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений были одинаковыми в двух исследуемых группах [24]. В другом исследовании, опубликованном в 2022 году из 375 пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ 42 (11 %) умерли в течение среднего периода наблюдения за 1,4 года. Анемия (ОР 2,77; 95 % ДИ 1,47–5,23; $p < 0,01$) была одним из самых сильных предикторов смертности, что также было подтверждено многомерным анализом (ОШ 2,33; 95 % ДИ 1,21–4,52; $p = 0,01$), несмотря на проводимую терапию [26].

Применение препаратов эритропоэтина

Препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина были внедрены в клиническую практику в 80-е годы XX века и применяются для замены эндогенного эритропоэтина, который вырабатывается в недостаточной степени у людей с АХЗ. Патогенетический эффект эритропоэтина заключается в стимуляции роста и дифференцировки эритроидных предшественников в костном мозге, а также противодействию антипролиферативному влиянию цитокинов [27].

Рекомендуются подкожные инъекции эритропоэтина в дозировке 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с последующим увеличением до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю у пациентов, не ответившим на стандартную дозировку. Оптимальным считается применение 10000 МЕ 3 раза в неделю, что позволяет контролировать возможные побочные эффекты от терапии и своевременно отменить ее (при развитии артериальной гипертензии и тромбообразования). В настоящее время широко применяется режим

подкожного введения эритропоэтина в дозе 40000 МЕ в неделю. Воспаление является важным компонентом СН с повышенным уровнем С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α . ИЛ-6 и TNF- α ингибируют выработку почечного эритропоэтина в почках путем активации GATA-связывающего белка 2 и ядерного фактора-kB, что может объяснить притупленный ответ эритропоэтина при СН [26].

Заключение

Таким образом, анемии различного генеза часто встречаются в общей врачебной практике и значительно снижают не только качество жизни и физическую активность пациентов, но и осложняют течение сопутствующих заболеваний. Принципиально важным для тактики ведения пациента является установление характера анемии, для чего врачу необходимо правильно трактовать данные лабораторных ис-

следований. Первостепенные меры должны быть направлены на устранение этиологического фактора, вызывающего анемию различной степени тяжести. Оптимальным подходом принято считать применение пероральных препаратов железа у пациентов с легкой и умеренной ЖДА, а у больных с тяжелой анемией — комбинацию внутривенного железа и препаратов эритропоэтина. В результате адекватного лечения анемии улучшается состояние пациентов с сердечно-сосудистой патологией (уменьшается декомпенсация СН: одышка, отеки, тахикардия). Повышается толерантность к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы, улучшается самооценка общего состояния здоровья (качества жизни), замедляется прогрессирование ХСН, снижается функциональный класс по NYHA.

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

Литература / References

1. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Iron deficiency anemia». 2021. 24 p. Russian (Клинические рекомендации МЗРФ «Железодефицитная анемия». 2021. 24 с.).
2. Rumyantsev A. G. Pediatric hematology. Clinical recommendations; ed. by A. G. Rumyantsev, A. A. Maschan, E. V. Zhukovskaya. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. Russian (Румянцев А. Г. Детская гематология. Клинические рекомендации; под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчан, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.).
3. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children: A manual for doctors; Ed. acad. RAS, prof. A. G. Rumyantseva, prof. I. N. Zakharova. M.: KONTIPRINTLLC, 2015. 76 p. Russian (Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей; Под ред. акад. РАН, проф. А. Г. Румянцева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ООО «КОНТИ ПРИНТ», 2015. 76 с.).
4. Lukina E. A., Dezhenkova A. V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. Clinical oncohematology. 2015. 4: 355–361. Russian (Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. 2015. 4: 355–361).
5. Internal diseases. Vol. 2; ed. by V. S. Moiseev, A. I. Martynov, N. A. Mukhina. M.: GEOTAR-Media, 2018. 896 p. Russian (Внутренние болезни. Т. 2; под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 896 с.).
6. Okorokov A. N. Diagnostics of diseases of internal organs. Vol. 5. M.: Medical literature, 2019. P. 661–663. Russian (Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 5. М.: Медицинская литература, 2019. С. 661–663).
7. Tarasova I. S., Chernov V. M., Lavrukhin D. B., Rumyantsev A. G. Assessment of sensitivity and specificity of symptoms of anemia and sideropenia. Hematology and transfusiology. 2011. 56 (5): 6–13. Russian (Тарасова И. С., Чернов В. М., Лаврухин Д. Б., Румянцев А. Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении. Гематология и трансфузиология. 2011. 56 (5): 6–13).
8. Larina V. N., Bart B. Ya. Clinical manifestations of anemic syndrome and its significance in the treatment of chronic heart failure in elderly patients. Therapeutich Archive. 2014. 3: 53–58. Russian (Ларина В. Н., Барт Б. Я. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Терапевтический архив. 2014. 3: 53–58).
9. Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., et al. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2019; 59 (4S): 4–20. Russian (Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019; 59 (4S): 4–20. <https://doi.org/10.18087/cardio.2638>)
10. Stein J., Connor S., Virgin G., Ong D., Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. World J Gastroenterol. 2016. 22 (35): 7908–7912. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
11. Pogorelov V. M., Kozinets G. I., Kovaleva L. G. Laboratory and clinical diagnosis of anemia. M.: Medical Information Agency, 2004. 172 p. Russian (Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2004. 172 с.).

12. Serov I.S., Blokhina I.I., Shagina V.N. Modern laboratory diagnostics of iron deficiency anemia. *Young scientist*. 2019;30 (268): 47–49. Russian (Серов И. С., Блохина И. И., Шагина В. Н. Современная лабораторная диагностика железодефицитной анемии. *Молодой ученый*. 2019;30 (268): 47–49).
13. Hematology. National Guidelines; edited by Prof. Rukavitsyn O. A. M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 133–158). Russian (Гематология. Национальное руководство; под ред. проф. Рукавицына О.А.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 133–158).
14. Dvoretzky L., Ivleva O. Key issues of iron deficiency anemia treatment. *Doctor*, 2017. 2:68–73. Russian (Дворецкий Л., Ивлева О. Ключевые вопросы лечения железодефицитной анемии. *Врач*, 2017. 2: 68–73).
15. Zaplatnikov A. L., Osmanov I. M., Efimov M. S., Dementiev A. A. Diagnostics and principles of treatment of deficiency anemia in children (in tables and diagrams) of breast cancer. *RMZ. Medical review*. 2019;3:2–5. Russian (Заплатников А.Л., Османов И.М., Ефимов М.С., Дементьев А.А. Диагностика и принципы лечения дефицитных анемий у детей (в таблицах и схемах). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3:2–5).
16. Rukavitsyn O. A., Khoroshilov S. E., Zenina M. N. Anemia. A brief guide for practitioners of all specialties. M.: GEOTAR-Media, 2019. 176p. Russian (Рукавицын О.А., Хорошилов С.Е., Зенина М.Н. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с.)
17. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases. M.: GEOTAR-Media, 2020. 147 p. Russian (Сахин В. Т., Крюков Е. В., Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 147 с.).
18. Pavlova V.Yu., Smolkov M.A. Anemia of chronic disease. *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 51–55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010. Russian (Павлова В.Ю., Смолков М.А. Анемия хронических заболеваний. *Лечащий врач*. 2021. 3 (24): 51–55).
19. Pasricha S.R., McHugh K., Drakesmith H. Regulation of hepcidin by erythropoiesis: the story so far. *Annua lreview of nutrition*. 2016.36:417–434. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050731>
20. Alnuwaysir, R.I.S.; Hoes, M.F.; van Veldhuisen, D.J.; van der Meer, P.; Grote Beverborg, N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2022;11 (1): 125. doi: 10.3390/jcm11010125
21. Silvestre O. M., Gonçalves A., Nadruz W.Jr, Claggett B., Couper D., Eckfeldt J. H., Pankow J. S., Anker S., Solomon S. D. Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 (3): 340–347. doi: 10.1002/ejhf.701
22. Larina V.N. Anemia in the practice of a general practitioner: a new look at an old problem. *RMJ*. № 12 dated 12/25/2019. P. 44–50. Russian (Ларина В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему. *PMЖ*. 2019;12: 44–50).
23. Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: some aspects of pathogenesis and ways of correction. *Oncohematology*. 2016. 11 (1): 37–46. Russian (Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016. 11 (1): 37–46). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
24. Goodnough L. T., Comin-Colet J., Lean-Noval S., et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*. 2017. 92 (1): 88–93. doi:10.1002/ajh.24595
25. Vertkin A. L., Khovasova N. O., Laryushkina E. D., Shamaeva K. I. A patient with anemia at an out patient appointment. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014. 13 (3): 67–782. Russian (Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Пациент с анемией на амбулаторном приеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. 13 (3): 67–782).
26. Anita Pintér, Anett Behon, Boglárka Veres, Eperke Dóra Merkel, Walter Richard Schwertner, Luca Katalin Kuthi, Richard Masszi, Bálint Károly Lakatos, Attila Kovács, Dávid Becker, Béla Merkely and Annamária Kosztin. The Prognostic Value of Anemia in Patients with Preserved, Mildly Reduced and Recovered Ejection Fraction Diagnostics (Basel). 2022; 12 (2): 517. doi: 10.3390/diagnostics12020517
27. Bogdanov A. N., Shcherbak C. G., Pavlovich D. Anemia in old age and senility. *Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2018. 10 (2): 19–26. Russian (Богданов А. Н., Щербак С. Г., Павлович Д. Анемии в пожилом и старческом возрасте. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018. 10 (2): 19–26). <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810219-26>

Стентирование сонно-подключичного шунта с целью первичной профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения

Шукуров Ф. Б.¹, Руденко Б. А.¹, Фещенко Д. А.¹, Васильев Д. К.¹, Алешин И. И.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия.

² ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия.

Профилактика острого нарушения мозгового кровообращения — важнейшая медико-социальная задача. Реваскуляризации после открытых реконструктивных вмешательств представляют особую техническую сложность в случае повторных инвазий ввиду изменения геометрии артериального русла, а также трудностей доступа из-за спаечного процесса. Решунтирование сонных артерий, в свою очередь, является малоизученным и технически сложным методом, так как сопряжено с высокими операционными рисками. Нами выполнено стентирование проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта с использованием дистальной системы церебральной протекции правым феморальным и левым радиальным доступами. Данный клинический случай демонстрирует возможности современной эндоваскулярной хирургии в лечении пациентов крайне высокого риска.

Ключевые слова: атеросклероз, рестеноз, инсульт, профилактика, стентирование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шукуров Фирдавс Баходурович*, старший научный сотрудник отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7307-1502

Руденко Борис Александрович, д-р мед. наук, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0346-9069

Фещенко Дарья Анатольевна, младший научный сотрудник отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3851-4544

Васильев Дмитрий Константинович, научный сотрудник отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-5006

Алешин Иван Иванович, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1043-8503



ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Алешин И. И. Стентирование сонно-подключичного шунта с целью первичной профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 54–59. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-54-59

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 15.02.2022

Принята: 31.03.2022

The stenting of carotid-subclavian shunt for the primary prevention of acute cerebrovascular accident

Shukurov F. B.¹, Rudenko B. A.¹, Feshchenko D. A.¹, Vasiliev D. K.¹, Aleshin I. I.²

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

² City clinical hospital named after S. S. Yudin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

Abstract

Acute cerebrovascular accident prevention is one of the most important medical and social issues. Revascularization after open reconstructive surgery is of particular technical difficulty due to structural changes of vascular bed and adhesion-related complications. Repeated carotid artery bypass grafting is not enough investigated and technically complex method that is associated with high operational risk. We performed stenting of the proximal anastomosis of the carotid-subclavian shunt using the cerebral protection system with right femoral and left radial approaches. This clinical case demonstrates the possibilities of modern endovascular surgery in the management of patients with extremely high cardiovascular risk.

Keywords: atherosclerosis, restenosis, stroke, prevention, stenting.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Firdavs B. Shukurov, M.D., senior researcher of the Department of Innovative Endovascular Therapy for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Boris A. Rudenko, M.D., doctor of medicine, head of the Department of Innovative Endovascular Therapy for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Daria A. Feshchenko, M.D., junior researcher of the Department of Innovative Endovascular Therapy for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Dmitry K. Vasiliev, researcher of the Department of Innovative Endovascular Therapy for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Ivan I. Aleshin, M.D., physician of the Department of X-ray Endovascular Diagnostic Methods and Treatment of the City clinical hospital named after S. S. Yudin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

FOR CITATION

Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Aleshin I. I. The stenting of carotid-subclavian shunt for the primary prevention of acute cerebrovascular accident. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 54–59. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-54-59

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АД — артериальное давление
ВСА — внутренняя сонная артерия
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА — общая сонная артерия
УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из главных причин инвалидизации и смертности населения. По данным, предоставленным Министерством здравоохранения РФ, на 1000 населения заболеваемость ОНМК составляет до 3 человек в год, при этом летальность — до 30 % случаев [1].

Наиболее частая причина развития инсульта — атеросклероз брахиоцефальных артерий, в качестве профилактики которого, помимо медикаментозной терапии, применяются также хирургические методы коррекции (эндоваскулярное стентирование, каротидная эндартерэктомия) [2–4]. Также, при определенных патологиях (синдроме подключичного обкрадывания, окклюзии брахиоцефальных артерий, протезировании дуги аорты), с целью сохранения антеградного кровотока может применяться шунтирование сонных артерий [5]. Однако, несмотря на успех в лечении атеросклероза ветвей дуги аорты инвазивными методами, все еще остро сохраняется проблема стенозов каротидных шунтов. После выполненного шунтирования сонных артерий от 10 до 15 % шунтов окклюдированы в течение года, более 50 % — в течение 10-ти лет. [6]. Существует несколько методов реваскуляризации шунтов, однако, именно стентирование по данным исследований является наиболее эффективной стратегией лечения по сравнению с другими вмешательствами [7–10]. Появление систем протекции от церебральной эмболизации позволило снизить риски интраоперационных осложнений во время проведения каротидной ангиопластики со стентированием. Решунтирование сонных артерий, в свою очередь, малоизучено. Ниже мы представляем клинический пример выполненного в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ ТПМ Минздрава России эндоваскулярного лечения стеноза проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта и его влияние на качество жизни пациента.

Материал и методы исследования

Проведены: анализ эндоваскулярного лечения пациентки с рестенозом проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта, анализ полученной

сопроводительной медицинской документации (амбулаторной карты пациента, истории болезни), оценка отдаленного результата лечения.

Клинический случай

Пациентка М., 78 лет, поступила в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения в октябре 2020 года с жалобами на головокружение и шаткость при ходьбе, диффузные головные боли «сдавливающего» характера, снижение памяти, шум в ушах, а также эпизод потери сознания и краткосрочный правосторонний гемипарез за 2 недели до госпитализации. Из анамнеза известно, что пациентка более 30-ти лет страдает гипертонической болезнью (на фоне многокомпонентной терапии среднее артериальное давление (АД) при самостоятельном измерении в течение 3-х недель до процедуры составило 150/70 мм рт.ст.). В 1993 году перенесла мастэктомию правой молочной железы с последующей химиотерапией. В 2012 году — закрытие левой подключичной артерии системой Amplatazer, стентирование дуги и нисходящей аорты с последующим сонно-подключичным шунтированием (протезирование левой общей сонной артерии (ОСА) и шунтирование левой подключичной артерии от правой ОСА синтетическим протезом Vascutek 8 мм). За 2 года до госпитализации перенесла ОНМК, проявившееся потерей сознания, парезом правой стопы, нарушением мелкой моторики в обеих кистях. По данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных артерий за два месяца до настоящей госпитализации определяется окклюзия общей сонной и подключичной артерии слева, каротидно-подключичный аллопротез, анастомозированный «конец-в-бок» с проксимальным сегментом правой ОСА (критический 90 % стеноз устья протеза), стеноз 45 % бифуркации левой ОСА. По данным МСКТ грудной аорты и брахиоцефальных артерий: состояние после эндопротезирования дуги аорты, шунтирования левых брахиоцефальных артерий от правой ОСА, гемодинамически значимый (90 %) стеноз проксимального анастомоза. С лета 2019 года пациентка стала отмечать эпизоды редкого пульса с пресинкопальными явлениями, был диагностирован синдром слабости синусового узла, по поводу чего имплантирован электрокардиостиму-

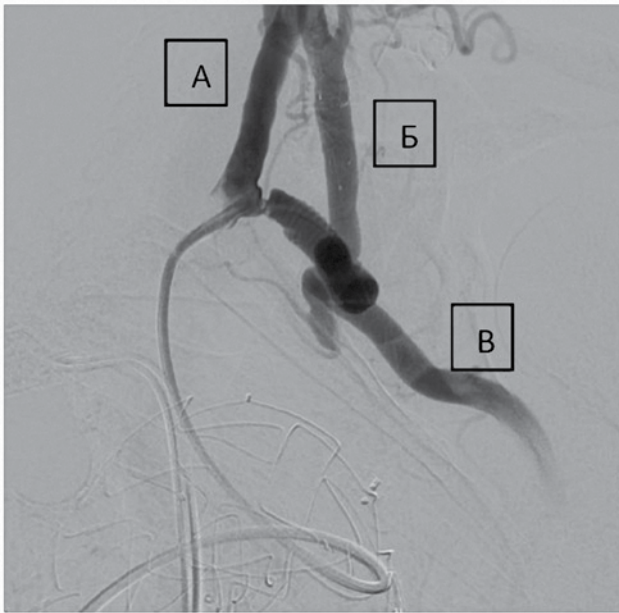


Рис. 1. Стеноз проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта:
А — правая ОСА; **Б** — левая ОСА (кровоснабжение по шунту);
В — левая подключичная артерия (кровоснабжение по шунту)

лятор. За 2 недели до настоящей госпитализации был установлен эпизод потери сознания с краткосрочным правосторонним гемипарезом, проведено консервативное лечение в неврологическом отделении ГКБ по месту жительства, после чего пациентка переведена в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ для проведения эндоваскулярного лечения.

При селективной ангиографии брахиоцефальных артерий выявлены: окклюзия устья ОСА и подключичной артерии слева, 95% стеноз в проксимальном анастомозе сонно-подключичного шунта (рис. 1).

Учитывая ярко выраженную неврологическую симптоматику, а также подходящие для эндоваскулярного вмешательства анатомические характеристики поражения каротидно-подключичного шунта (благоприятный угол отхождения аллопротеза) было принято решение о проведении ангиопластики со стентированием проксимального анастомоза с использованием дистальной системы церебральной протекции.

Для проведения вмешательства был выбран правый бедренный доступ. Установлены интродьюсер и проводниковый катетер Judkins Right 7Fr. Проводник был проведен за область стеноза в проксимальный отдел левой внутренней сонной артерии позиционировано и установлено дистальное средство защиты от церебральной эмболизации диаметром 7 мм («фильтр-зонтик», который препятствует микроэмболизации артерий головного мозга частичками атеросклеротического де-

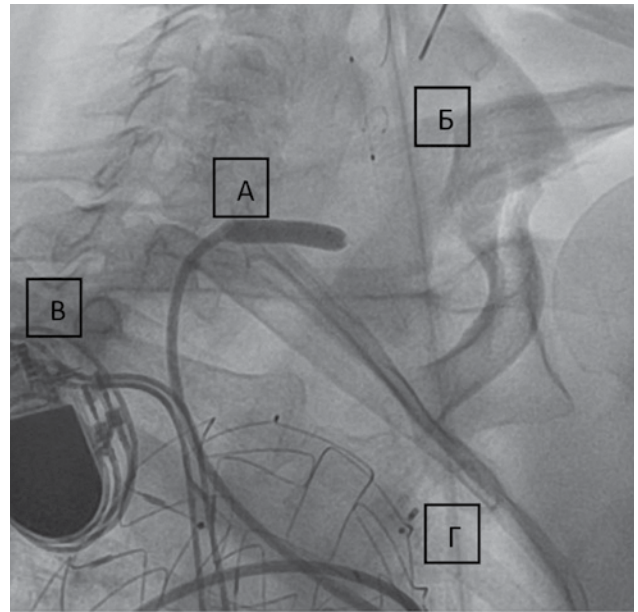


Рис. 2. Преддилатация стеноза баллонным катетером 5x20 мм:
А — баллонный катетер; **Б** — дистальная система церебральной протекции; **В** — кардиостимулятор; **Г** — контуры ранее имплантированного стент-графта дуги аорты

бриса в момент дилатации и имплантации стента). Выполнена преддилатация стенозированного участка проксимального анастомоза каротидно-подключичного шунта баллонным катетером 5x20 мм инфляцией 10-ти атмосфер (рис. 2).

Для четкого позиционирования стента в устье сонно-подключичного шунта и контролируемой имплантации стента было принято решение о проведении стентирования через левый лучевой доступ. Имплантация стента осуществлялась под контролем ангиоскопии с достижением максимального покрытия зоны проксимального анастомоза (рис. 3).

Во время проведения операции пациентка находилась в сознании, была доступна продуктивному вербальному контакту, активных жалоб не предъявляла, очаговой неврологической симптоматики не отмечалось, гемодинамические показатели оставались стабильными. Пациентка выписана на вторые сутки послеоперационного периода. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде (контрольные визиты через 3 мес и 12 мес) ухудшения состояния не наблюдалось, рецидивов неврологической симптоматики не выявлено.

Результаты исследования

Пациентка 78 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с жалобами на головокружение и шаткость при ходьбе, диффузные головные боли «сдавливающего» характера, снижение памяти, шум в ушах, а также эпизод потери сознания и краткосрочный правосторонний геми-



Рис. 3. Слева: позиционирование стента (контуры стента указаны стрелками);

Справа: контрольная ангиограмма после стентирования; **А** — правая ОСА; **Б** — сонно-подключичный аллопротез; **В** — левая ОСА; **Г** — левая подключичная артерия

парез за 2 недели до госпитализации. По данным дообследования выявлен гемодинамически значимый (90%) стеноз проксимального анастомоза сонно-подключичного шунта. Выполнено успешное стентирование в зоне рестеноза с достижением хорошего ангиографического и клинического результата, рецидивов неврологической симптоматики на протяжении 12 месяцев наблюдения не выявлено.

Обсуждение

В связи с отсутствием убедительной доказательной базы касательно выбора стратегии реваскуляризации ранее шунтированных сонных артерий, принятие решения о выборе метода реваскуляризации полностью ложится на лечащего врача [11]. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом, ранее проведенным вмешательством на каротидном бассейне и дуге аорты представляют особую категорию больных крайне высокого риска перипроцедуральных осложнений [12]. В представленном выше случае, учитывая выраженную неврологическую симптоматику пациентки (транзиторная ишемическая атака в анамнезе, головокружение и шаткость при ходьбе, диффузные головные боли «сдавливающего» характера, снижение памяти, шум в ушах), а также благоприятные для эндоваскулярного ле-

чения анатомические характеристики поражения сонно-подключичного шунта, было принято решение о проведении эндоваскулярной реваскуляризации. Данный метод, в связи с высокими рисками развития осложнений в раннем послеоперационном периоде при выполнении рещунтирования, был выбран нами как наиболее безопасный, благодаря возможности использования дистальной системы защиты от церебральной эмболизации, не требующей остановки кровообращения по сонным артериям в момент вмешательства.

Заключение

На данном клиническом примере мы хотели продемонстрировать возможности современной эндоваскулярной хирургии в лечении пациентов крайне-высокого риска. Малоинвазивность данной процедуры, а также наличие необходимого хирургического инструментария в руках опытного оператора позволяет существенно снизить вероятность развития перипроцедуральных осложнений и обеспечить хороший отдаленный прогноз.

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

Литература/References

1. Kotov S.V., Stahovskaya L.V. Stroke: Guide for doctors. M.: Medical information agency, 2013. 488 p. Russian (Котов С.В., Стаховская Л.В. Инсульт: Руководство для врачей. М.: «Медицинское информационное агентство», 2013. 488 с.).
2. Suslina Z.A., Piradov M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. 2-nd edition. M.: MED-press-inform, 2009. 288 p. Russian (Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. 2-е изд-е. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.).
3. Uchino K., Pari J., Grotta J. Acute Stroke Care. 2-nd edition. Cambridge: CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 2011. 234 p.)
4. Shukurov F.B., Bulgakova E.S., Rudenko B.A. et al. Modern achievements of endovascular and surgical interventions in stenosing lesions of the carotid arteries. *Cardiosomatics*. 2017. 8 (1): 104–108. Russian (Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Руденко Б.А. и др. Современные достижения эндоваскулярных и хирургических вмешательств при стенозирующем поражении каротидных артерий. *КардиоСоматика*. 2017. 8 (1): 104–108).
5. Diener H.C., Delcker A. Operation and angioplasty in cerebrovascular disorders. *Z. Kardiol*. 1993. 82 (Suppl. 5): 105–109.
6. Kumar R., Batchelder A., Saratzis A., et al. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017. 53 (6): 766–775. doi:10.1016/j.ejvs.2017.02.016
7. Kouvelos G.N., Spanos K., Antoniou G.A., et al. Balloon Angioplasty Versus Stenting for the Treatment of Failing Arteriovenous Grafts: A Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018. 55 (2): 249–256. doi:10.1016/j.ejvs.2017.11.011
8. Edward Chu Y.L., Tsang A.C., Chun-Pong Tsang F., Lee R., Lui W.M. Endovascular Intervention for Early Postoperative Stenosis of Extracranial-Intracranial Bypass Graft: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2020. 134: 460–464. doi:10.1016/j.wneu.2019.11.006
9. Qahwash O., Alaraj A., Aletich V., et al. Endovascular intervention for delayed stenosis of extracranial-intracranial bypass saphenous vein grafts. *J Neurointerv Surg*. 2013. 5 (3): 231–236. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010202
10. Chen Y.H., Chen C.J., Kuo Y.S., Tseng Y.C. Endovascular Stenting of an Extracranial-Intracranial Bypass Stenosis: A Technical Note. *Turk Neurosurg*. 2015. 25 (6): 963–966. doi:10.5137/1019-5149.JTN.11711-14.1
11. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan, 79 (2) e21-e129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006
12. Koren O., Abu Rajab Saaida R., Rozner E., Turgeman Y. Outcomes and safety of concurrent coronary and peripheral catheterization (REvascularization in concomitant PERIpheral artery disease and coronary artery disease REVERICAD Study). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Sep 1;96 (3): E317-E323. doi: 10.1002/ccd.28745

Правила для авторов

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

Редакция: декабрь, 2021 г.

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

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

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

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

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

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

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

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

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

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

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

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

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о 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. Использованием бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

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

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

III. Подать статью в журнал может любой из авторов.

Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма

(при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция 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 концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

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

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

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

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

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

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

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

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

Пример оформления:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. Оформление списка литературы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Цитирование книги:

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

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

Цитирование главы в книге:

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

Цитирование главы русскоязычной книги:

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

Цитирование Web-ссылки:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

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

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

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

VIII. Порядок рецензирования рукописей

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

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

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

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

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

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

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

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

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

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

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

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

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

IX. Порядок публикации рукописей

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

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

как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

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

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

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

X. После публикации в журнале

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

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

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

XI. Отзыв или исправление статей

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

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

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

- она является плагиатом;
- описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

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

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

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

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

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

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

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

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

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

вания на сайте Электронной библиотеки www.elibrary.ru

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

XIV. Контактные данные

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

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

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

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

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

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

Подготовка статей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

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

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

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

Приватность

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

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



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

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

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия