



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией после аэробной работы: рандомизированное контролируемое исследование

Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией

Возникновение инфаркта миокарда после перенесенной короновирусной инфекции. Клинический случай

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, № 35, сентябрь 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

Ответственный редактор

Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

Адрес редакции:

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

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

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

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

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

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на 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 35, September 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	3
Обзор зарубежных медицинских новостей	4
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	
<i>Акимова Е. В., Бессонова М. И., Каюмова М. М., Акимов А. М.</i>	
Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности: гендерный аспект	5
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Смоленский А. В., Форменов А. Д., Мирошников А. Б.</i>	
Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией после аэробной работы: рандомизированное контролируемое исследование	13
<i>Кузнецов А. А., Маль Г. С.</i>	
Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией	23
<i>Белая О. Л., Бондар К. Ю., Тებლოев К. И., Маркова Л. И., Куроптева З. В., Терещенко О. И., Рюмина К. А.</i>	
Антиоксидантные свойства аторвастатина у больных со стабильной ишемической болезнью сердца	33
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>Воробьева О. В.</i>	
Возникновение инфаркта миокарда после перенесенной коронавирусной инфекции. Клинический случай	41
ОТЧЕТЫ	
<i>Мамедов М. Н.</i>	
Вклад университетских клиник в развитие отечественной медицинской науки. Итоги I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний	48
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ	
Карьерный путь профессора Уилберта Аронова	53
Правила для авторов	55

Contents

Editor's welcome	3
News	4
LEADING ARTICLE	
<i>Akimova E. V., Bessonova M. I., Kayumova M. M., Akimov A. M.</i>	
The risk of cardiovascular disease development depending on psychosocial factors from the perspective of hostility research: gender aspect	5
ORIGINAL ARTICLES	
<i>Smolensky A. V., Formenov A. D., Miroschnikov A. B.</i>	
Muscle and blood pressure quality features in strength athletes with arterial hypertension after aerobic exercise: a randomized controlled trial	13
<i>Kuznetsov A. A., Mal G. S.</i>	
The dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors in patients with various comorbidities	23
<i>Belaya O. L., Bondar K. Yu., Tebloyev K. I., Markova L. I., Kuropteva Z. V., Tereschenko O. I., Rumina K. A.</i>	
Antioxidant effects of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease	33
CLINICAL CASE REPORT	
<i>Vorobieva O. V.</i>	
The clinical case of myocardial infarction after COVID-19 infection	41
REPORTS	
<i>Mamedov M. N.</i>	
The contribution of university clinics to the development of domestic medical science. The results of the I Inter-university Conference on Internal Medicine Issues	48
LETTER TO THE EDITORS	
Dr. Aronow's career path	53
Guidelines for authors	55



Обращение Главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, тридцать пятый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены разделы: передовая статья, оригинальные статьи, разбор клинического случая и письмо в редакцию.

Для раздела «Передовая статья» выбрана обзорная работа по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности с учетом гендерных аспектов. Авторы показывают, что в женской популяции негативные психоэмоциональные состояния, в частности враждебность, имеет высокую распространенность, что влияет на риск развития и исходов ССЗ. В целях устранения патологий враждебности необходимо создание инфраструктуры, которая обеспечит консультации по определению и мониторингованию психосоциальных факторов риска для всех категорий женского населения.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье изучается влияние роста окислительных способностей мышц на артериальное давление гипертензивных спортсменов силовых видов спорта. С этой целью в исследование было включено 65 спортсменов, которые наблюдались 180 дней. Разработанные программы аэробной работы для спортсменов силовых видов спорта показывают преимущества высокоинтенсивного интервального протокола ввиду эффективного влияния на окислительные способности рабочих мышц и артериального давления. Во второй работе изучена динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными сопутствующими заболеваниями. В исследовании с участием 114 мужчин была назначена высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб. При недостижении целевых уровней в лечение добавляли алирокумаб. Наиболее выраженный лекарственный ответ наблюдается в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний. Третья статья посвящена оценке влияния аторвастатина на активность тканевых, плазменных антиоксидантных ферментов и функцию эндотелия у больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом. Было продемонстрировано, что применение аторвастатина на протяжении шести месяцев ассоциируется с антиоксидантной и антиперекисной активностью, а также с улучшением эндотелиальной функции у 90% больных со стабильной стенокардией и проявлениями оксидативного стресса.

В номере приведен пример клинического случая по возникновению инфаркта миокарда (ИМ) после перенесенной короновирусной инфекции. У пациентки, входящей в группу высокого сердечно-сосудистого риска, после повторного заражения COVID-19 возник ИМ с остановкой кровообращения, причиной которой стало развитие сердечно-легочной недостаточности; прослеживалась последовательность изменений не только в сосудах, но и в органах с развитием острого инфаркта после повторного инфицирования SARS-COV-2.

В июне 2022 года под руководством Фонда «Кардиопрогресс» была организована I Межвузовская конференция по актуальным вопросам соматических заболеваний. В отчетной статье показаны результаты анализа публикационной активности медицинских вузов России и стран СНГ в ведущих трех медицинских журналах за 2019–2021 годы, а также представлен перечень ограничений и проблем в развитии университетской науки.

В разделе «Письмо в редакцию» представлены отрывки из воспоминаний Члена редколлегии, выдающегося ученого и кардиолога Уилберта С. Аронова.

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

По мнению авторов из США спонтанное расщепление коронарных артерий (SCAD) является нечастой, но все более признанной причиной острого коронарного синдрома, который преимущественно поражает относительно молодых женщин в возрасте 45–52 лет и может даже возникать в связи с беременностью, где он является наиболее частой причиной инфаркта миокарда. Данное исследование показывает, что у страдающих SCAD недостаточно традиционных факторов риска. Патофизиология включает нарушение коронарного кровотока из-за спонтанного образования интрамуральной гематомы, которая вызывает рассечение медиального слоя стенки сосуда. Исследование выполнялось в когорте из 389 пациентов, собранных из Испанского регистра SCAD с участием пациентов из 34 больниц.

По данным журнала Heart

Ретроспективное когортное исследование пациентов показало, что госпитальная смертность от всех причин составила 27,1% среди 7038 пациентов. В связи с быстрым притоком госпитализированных с COVID-19, во время первой волны пандемии, возникла очевидная потребность в эффективном инструменте клинического прогноза для пациентов, поступивших с COVID-19.

В большой когорте пациентов с COVID-19 эксперты выявили, что в дополнение к демографическим показателям, клиническому анамнезу и основным показателям метаболической панели, интервал QTc >500 мс является независимым фактором риска внутрибольничной смертности.

По данным журнала Heart

Эндотрофин может служить маркером осложнений диабета 2-го типа (СД-2). Увеличение концентрации показателя в крови связано с риском развития осложнений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, смертности и внезапной остановки сердца. Повышение уровня эндотрофина в моче свидетельствует о прогрессировании альбуминурии.

Ученые из Центра диабета «Стено» в Копенгагене выяснили, что уровень эндотрофина, профибротической сигнальной молекулы, в сыворотке крови и моче отражает риск развития осложнений СД-2.

По данным журнала Diabetes Care

Группа крови влияла на риск развития инсульта в более молодом возрасте. Среди па-

циентов с ранним инсультом наиболее часто встречалась II (A) группа крови. Дополнительные исследования механизма развития заболевания позволят разработать таргетную терапию для его предотвращения. Вероятность раннего развития инсульта зависит от группы крови, выяснили ученые из Школы медицины Университета Мэриленда. Анализ с учетом пола и других факторов показал, что риск раннего развития инсульта у людей с группой крови II (A) на 16% выше, чем у участников с другими группами крови. Вероятность появления инсульта в молодом возрасте среди пациентов с группой крови I (O) оказалась ниже на 12%.

По данным журнала Neurology

Самым распространенным сердечно-сосудистым осложнением при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек назван миокардит. Смертность от миокардита на фоне терапии оказалась существенно выше, чем при развитии заболевания под действием других причин.

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек повышает риск нежелательных сердечно-сосудистых явлений. О распространении миокардита в качестве осложнений сердечно-сосудистых заболеваний выяснила группа экспертов Университета Джона Хопкинса и Научно-исследовательского центра сердечно-сосудистой визуализации в Массачусетсе. Ученые описали эпидемиологию, возможные механизмы возникновения нежелательных явлений на фоне приема препаратов, диагностические критерии и подходы к лечению.

По данным European Heart Journal

Большая часть мышечных симптомов, выявленных на основании жалоб пациентов, не связана с приемом статинов, частота слабо выраженной боли и слабости в мышцах повышалась незначительно. Польза статинов для здоровья сердечно-сосудистой системы существенно превышает риск возникновения мышечной боли и слабости.

Группа ученых из Cholesterol Treatment Trialists Collaboration пришла к выводу, что риск возникновения боли и слабости в мышцах на фоне терапии статинами не высокий. Отношение риска возникновения мышечных симптомов на фоне терапии статинами составляет 1,03 в сравнении с плацебо.

По данным журнала The Lancet

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности: гендерный аспект

Акимова Е. В., Бессонова М. И., Каюмова М. М., Акимов А. М.

«Тюменский кардиологический научный центр» –
филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук», Томск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акимова Екатерина Викторовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-9961-5616

Бессонова Марина Игоревна, мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-2686-3715

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0001-5326-119X

Акимов Александр Михайлович, канд. социол. наук, старший научный сотрудник лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0001-5152-8460

Анализ литературных источников продемонстрировал разнонаправленные тенденции в отношении рисков, ассоциированных с враждебностью, для развития сердечно-сосудистой патологии, большую распространенность негативных психоэмоциональных состояний, и, в частности, враждебности, в женских популяциях, что вероятно связано как с физиологическими особенностями женского организма, так и с вариациями выражения гнева/враждебности, в свою очередь влияющи-

ми на риск развития и исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с этим, в целях улучшения профилактики ССЗ для взрослого женского населения необходимо создание информационно-образовательных технологий, инфраструктуры, способной обеспечить для всех категорий женского населения, доступность соответствующего консультирования по определению и мониторингованию психосоциальных факторов риска.

Передовая статья

6 Акимова Е. В., Бессонова М. И. и др.
Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-5-12

Ключевые слова: психосоциальные факторы, враждебность, гендерный аспект, женщины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.04.2022

Принята: 15.06.2022



Для цитирования: Акимова Е. В., Бессонова М. И., Каюмова М. М., Акимов А. М. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности: гендерный аспект. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(35): 5-12. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-5-12

The risk of cardiovascular disease development depending on psychosocial factors from the perspective of hostility research: gender aspect

Akimova E. V., Bessonova M. I., Kayumova M. M., Akimov A. M.

Tyumen Cardiology Research Center – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

AUTHORS

Ekaterina V. Akimova, M.D., doctor of medical science, head of the Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Disease Prevention of the Tyumen Cardiology Research Center — a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Marina I. Bessonova, junior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Disease Prevention of the Tyumen Cardiology Research Center — a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Marina M. Kayumova, M.D., Ph.D., senior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Disease Prevention of the Tyumen Cardiology Research Center — a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Alexander M. Akimov, Ph.D. in social science, senior researcher of the Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Disease Prevention of the Tyumen Cardiology Research Center — a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Abstract

The results literature data analysis showed multidirectional associations between the risk cardiovascular pathology and hostility. Prevalence of negative psycho-emotional states such as hostility was higher among females that may be explained by physiological characteristics of female body and ways of anger/hostility expression, which in turn affect the risk of cardiovascular disease (CVD) development. In this regard, in order to improve the CVD prevention among adult female population, it is necessary to create information resources and educational technologies as well as infrastructure that can provide appropriate and easily available counseling in order to identify and monitor psychosocial risk factors among all categories of female population.

Key words: psychosocial factors, hostility, gender aspect, females.

Conflict of interest: none declared.

Received: 12.04.2022

Accepted: 15.06.2022

For citation: Akimova E. V., Bessonova M. I., Kayumova M. M., Akimov A. M. The risk of cardiovascular disease development depending on psychosocial factors from the perspective of hostility research: gender aspect. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022; 10(35): 5-12. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-5-12

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда

ПСФ — психосоциальные факторы
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФР — факторы риска

Введение

Конец XX века и первые десятилетия XXI века были насыщены активным накоплением научных фактов в отношении анализа неконвенционных (психосоциальных) факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти исследования касаются воздействия психосоциальных факторов (ПСФ) кардиоваскулярного риска на формирование эпидемиологической ситуации в разных странах и регионах. Ряд крупных эпидемиологических проектов продемонстрировал актуальность исследования ПСФ, как наиболее значимой составляющей неконвенционных ФР ССЗ, поскольку с помощью ПСФ оказалось возможным обосновать от четверти до половины случаев развития ИБС. Накоплен весьма значительный материал о влиянии на развитие ССЗ многочисленных факторов профессионального, семейного, личностного характера. Было показано, что роль факторов психоэмоционального напряжения имеет первостепенное значение в развитии кардиоваскулярной патологии.

Научная концепция факторов риска ССЗ

Концепция факторов риска (ФР), как научная основа превентивной кардиологии, послужила научной базой для многих однофакторных и многофакторных программ первичной профилактики ССЗ на популяционном уровне [1, 2]. Согласно данной концепции, ФР представляют собой различные особенности индивидуума (биологические, генетические, психологические, поведенческие, социальные), влияющие на возможность развития у него одного или нескольких неинфекционных заболеваний в определенном временном диапазоне в будущем. ФР могут иметь причинно-следственные связи с развитием ССЗ или способствовать их возникновению посредством других детерминант [1]. Фундаментальные эпидемиологические исследования, проведенные во второй половине XX века, в 1949 году в г. Фремингем, штат Массачусетс (Framingham Heart Study), первоначально показали роль конвенционных ФР в развитии ССЗ [3]. Было определено, что такие ведущие ФР как табакокурение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ожирение, несут ответственность за 67,2 % всех потерь от времени жизни здорового человека [4, 5]. Изолированно ФР ССЗ встречаются крайне редко, тогда как у большей части популяции, как правило, имеется сочетание двух-трех факторов кардиоваскулярного риска [6]. Анализ проспективного исследования JAMA показал, что если у 20 % молодых женщин факторов риска не выявлялось, то два и более ФР имели около 60 % женской когорты [7].

Психосоциальные факторы риска ССЗ

Во втором десятилетии XXI века в Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике были внесены психосоциальные факторы, удовлетворяющие жестким критериям математической достоверности. К ним отнесли: низкий социально-экономический статус, социальную изоляцию и низкий уровень социальной поддержки, личностные характеристики (враждебность, агрессивность, тип личности Д), тревожно-депрессивные расстройства, а также психоэмоциональный стресс, вызванный домашней и рабочей нагрузкой [8]. Конец XX века и первые десятилетия XXI века были насыщены активным накоплением научных фактов в отношении ПСФ. Эти исследования касаются воздействия неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска на формирование эпидемиологической ситуации в разных странах и регионах [9–15].

Враждебность

Интерес к феномену враждебности появился у исследователей в последние два десятилетия XX века, когда были выявлены закономерности по ее ассоциациям с соматическим здоровьем [16]. Враждебность определяется как свойство когнитивного характера с оппозиционным, негативным отношением к окружающим и демонстрирует широкий спектр поведения от агрессии до аутизации с наличием отрицательных эмоций [17]. Было установлено негативное влияние враждебности на риск развития неинфекционных заболеваний и смертность от сердечно-сосудистых причин, а также и ее влияние на качество жизни лиц с хроническими заболеваниями [18, 19].

Враждебность, наряду с таким сходным параметром как гнев, в контексте личностных качеств являются важными аспектами поведенческого паттерна типа А, который впервые был описан в 1950-х годах [19]. Первоначально, исследования, в дальнейшем сосредоточенные преимущественно на феномене враждебности, касались типологии личности, в связи с чем и было доказано, что личность типа А, одним из компонентов которой, кроме склонности к конкуренции и лидерству, является враждебность, имеет тесную прямую связь с развитием кардиоваскулярной патологии [18]. В первых популяционных исследованиях в США и Европе было показано, что тип личности А связан с высоким риском развития ИБС, однако последующие исследования опровергли такую зависимость [16, 18, 20, 21]. Дальнейший анализ «токсических» компонентов типа личности А позволил заключить, что только враждебность и агрессивность относятся к ФР развития ИБС. Так, данные

метаанализа когортных проспективных исследований, проведенных в последнем десятилетии XX века, не показали статистически значимых тенденций кардиоваскулярного риска с личностью типа А, тогда как существенный риск развития ССЗ и ИБС был выявлен при высоком уровне враждебности [22]. Вследствие этого, фокус был смещен с типа модели поведения на собственно враждебность, как один из неконвенционных факторов риска развития ССЗ. Опираясь на полученные данные, эти негативные психоэмоциональные состояния в генезе ССЗ стали активно изучаться, а концептуальные дебаты об их значимости и роли в поиске причинно-следственных связей с развитием ССЗ продолжают из-за периодически возникающих противоречивых результатов. Однако, тем самым, подтверждаются фундаментальные позиции превентивной кардиологии о необходимости многофакторного подхода [23–28]. Первоначально враждебность и гнев, как правило, возникают в качестве преходящего психического состояния. Описана выраженная тенденция феномена враждебности к совершению агрессивных, насильственных или вредных для окружающих действий. При адаптации к этому психическому состоянию тенденция становится устойчивой и закрепляется в памяти индивидуума. Враждебность человека обусловлена несколькими составляющими с вовлечением как физиологических процессов в ЦНС, биохимии мозга, так и психологических факторов, таких как: мотивация, подражание, обучение, самоконтроль и т.д. [16].

Враждебность, как психосоциальный фактор риска ССЗ в женских популяциях

Априори считается, что в связи с действием тестостерона мужчины в целом агрессивнее женщин, однако это касается не всех видов враждебности, а преимущественно физической агрессии, тогда как по вербальной враждебности существенных различий обнаружено не было. Враждебность у женщин в большей мере иррациональна, чаще обусловлена социальным остракизмом и фрустрациями и, следовательно, в большей степени несет в себе деструктивный компонент [29]. Доказано, что уровень враждебности взаимосвязан с количеством производимого адреналина в организме, который оказывает прямое воздействие на симпатическую нервную систему, а целенаправленно – на заднюю часть гипоталамуса. Установлено также, что с возрастом, в связи с уменьшением адреналина в организме, снижается и уровень враждебности [17]. Определены вероятные патофизиологические

механизмы, посредством которых негативные психоэмоциональные состояния способствуют развитию кардиоваскулярной патологии, они включают в себя повышенную нейроэндокринную и сердечно-сосудистую реактивность, а также длительное восстановление после стрессовых реакций [30]. В ряде других исследований также были сделаны попытки объяснить, через какие механизмы, ассоциированные с развитием ССЗ, реализуются эффекты враждебности и гнева. Например, гнев и тяжелая депрессия отдельно и в комбинации с враждебностью, оказались статистически значимо связанными с повышением С-реактивного белка, как ФР ишемической болезни сердца (ИБС) [31]. Кроме того, у женщин с повышенной враждебностью при отсутствии сердечно-сосудистого анамнеза в исследовании D. Shimbo et al. выявлено изменение активности тромбоцитов [32]. В другом исследовании, по данным C. Vogeles, смещение спектра атерогенных фракций липопротеидов выявлено у здоровых женщин с выраженной враждебностью [33]. Враждебность у женщин в комбинации с высокой семейной предрасположенностью к ИБС была статистически значимо связана с повышенным риском сосудистого (каротидного) поражения [34]. В работе H. A. Tindle et al. регрессионная модель пропорционального риска за 8-летний период проспективного наблюдения показала высокие относительные риски развития ИБС и общей смертности у женщин с повышенной враждебностью [35]. Высокие риски негативных исходов ИБС были доказаны в метаанализе на основании результатов кросс-секционных популяционных исследований и в рисковенных группах. Анализ исследований 25-ти и 19-ти центров продемонстрировал, что два показателя – гнев и враждебность – существенно связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений в группах здоровых и страдающих ИБС [36]. Существует и другое мнение, поскольку данные некоторых исследований показали, что триггером инфаркта миокарда (ИМ) является не столько собственно враждебный паттерн поведения, сколько эмоциональная вспышка гнева. Лица, постоянно демонстрирующие враждебное поведение, возможно, более адаптированы к ярко выраженным негативным вспышкам, вследствие чего гнев у них оказался ассоциированным со снижением рисков развития сердечно-сосудистой патологии [37]. По результатам последних исследований показана взаимосвязь низко активных аллелей гена MAOA-L с высоким уровнем враждебности, что выявляет большую склонность носителей этих аллелей к участию во враждебных ответных действиях против провокаций предполагаемых конкурентов [38].

Согласно результатам канадского 10-летнего проспективного наблюдения, где изучались различные типы выражения гнева, в женской когорте атрибутивный риск развития коронарной болезни сердца во взаимосвязи с высоким уровнем деструктивного гнева (в своей сущности – обвинение в гневе окружающих) составил более 30 %, ОР – 1,31 ($p=0,03$) [39]. На основании этого и других исследований были сделаны выводы не только о половых различиях в отношении взаимозависимости выражения гнева с исходом коронарных событий, но и показаны вариации выражения гнева, влияющие на риск развития и исходов ССЗ. В то же время, имеют место исследования, где в паре гнев/враждебность последняя была значительно менее связана с развитием кардиоваскулярных заболеваний [39]. Так, еще ранее была продемонстрирована двухкомпонентная модель коронарно-предрасположенного типичного поведения, получившая название шкалы гнев/враждебность и включающая в себя оба компонента. Кластер двухкомпонентной модели состоит из потенциала враждебности и гневливости. Потенциал враждебности — это первая составляющая, представляющая собой комплекс реакций на особые ситуации с выражением раздражения, негодования, отвращения, неприязни и разочарования. Вторая составляющая представляет собой нежелание или неспособность направить свой гнев непосредственно в сторону объекта. В рамках этой модели L. Musante et al. дали определение враждебности и понятия «гнева/враждебности», причем если первая составляющая несет в себе признаки негодования и неприязни, то вторая, напротив, это совокупность признаков, отвечающих за сдерживание эмоции гнева даже в случае его полной уместности в ситуации [40]. Далее, на основании нескольких последующих эпидемиологических, экспериментальных и научно-клинических работ были установлены закономерности, позволяющие говорить о размерах гнева/враждебности в прямой взаимосвязи с реактивностью тромбоцитов, уровнями АД, развитием и прогрессированием АГ и инсульта, а также различного характера сердечно-сосудистых осложнений [36]. Более того, при наличии враждебности был выявлен худший прогноз в отношении смерти от сердечно-сосудистых причин и других сердечно-сосудистых осложнений в группах высокого кардиоваскулярного риска [32]. В датском исследовании среди лиц обоего пола пожилого возраста авторы подтвердили стабильность во времени феномена враждебности и его существенный вклад в прогноз общей и кардио-

васкулярной смерти [41]. Подобные результаты интерпретируются в качестве доказательства демонстрации значительно более выраженной и наиболее часто повторяющейся стрессовой реакции у личности с враждебным (негативно настроенным к окружающим) поведением в течение жизни [42]. Эта гипотеза находит подтверждение в популяционных и сравнительных исследованиях, где враждебность у женщин оказалась значимым предиктором развития ИБС, в том числе инфаркта миокарда [43].

Несмотря на то, что враждебность — установленный фактор риска ССЗ, подавление гнева и враждебности представляет более тяжелое истощение и приводит к развитию ИБС и высокой смертности у женщин [44]. Этот факт может объяснить ряд нулевых результатов в исследовании враждебности и риска ИБС [37]. Интересны данные, полученные в 10-летнем наблюдении более 3-х тыс. женщин и мужчин 18–77 лет, участвовавших в исследовании the Framingham Offspring Study. При исследовании ассоциации между враждебностью и конечными точками (случаи ИБС, острая коронарная смерть), враждебность не была связана с каким-либо измеряемым исходом у женщин [44]. В другом популяционном исследовании the Nova Scotia Health Survey, 1995 в подгруппе лиц с ИБС к началу исследования было также показано, что высокий уровень враждебности не выступает как дополнительный риск для повторных событий ИБС [45].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что здоровые лица, характеризующиеся враждебным характером, подвержены повышенному риску развития ИБС. Так, при исследовании взаимосвязи между враждебностью и агрегацией тромбоцитов было продемонстрировано, что враждебность, особенно как подтип агрессивной реакции, связана с реактивностью тромбоцитов – ключевым патофизиологическим путем в начале сердечно-сосудистых событий [32]. Что касается враждебности у женщин, при подозрении на ишемию миокарда более высокие баллы Кука-Медли, отражающие цинизм, враждебный аффект и агрессивный ответ, оказались связанными с более низкой выживаемостью, а после поправки на ФР и ИБС, ассоциация с риском развития ССЗ в женской когорте увеличилась [46]. Вместе с тем, среди эпидемиологов вопрос о враждебности в отношении риска развития ИБС для женщин остается дискуссионным [32,33]. Так, результаты популяционного исследования D.C. Haas et al. показали, что враждебность является независимым предик-

тором повторных событий ИБС у мужчин, но не у женщин [45]. В других исследованиях показано, что лица, постоянно демонстрирующие враждебное поведение, возможно, более адаптированы к ярко выраженным негативным вспышкам, вследствие чего гнев у них оказался ассоциированным со снижением рисков развития сердечно-сосудистой патологии [37]. В новосибирской популяции также не было получено увеличения риска ССЗ у женщин с враждебностью. Авторы объясняют это тем, что, возможно, враждебность (как один из ключевых составляющих компонентов типа личности А) в большей степени имеет триггерное воздействие, как провоцирующий фактор (спазм, тромбоз, разрыв бляшки), вызывая высокий риск развития ИМ у мужчин, но этот эффект меньше выражен у женщин [14]. Феномен снижения риска развития ССЗ у женщин с враждебностью исследователи объясняют тем, что изначально субмиссивные, формально подчиняемые личности, интравертированные и подавляющие гнев внутри себя, гораздо более беззащитны перед любыми негативными эпизодами, вызывающими реакцию гнева [37]. В результате это приводит к развитию ИБС и высокой смертности у женщин с другими ПСФ, в отличие от женщин с высоким уровнем враждеб-

ности, которые переносят такие эмоциональные колебания значительно спокойнее [44].

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников продемонстрировал разнонаправленные тенденции в отношении рисков, ассоциированных с враждебностью, для развития сердечно-сосудистой патологии, но и большую распространенность негативных психоэмоциональных состояний, и, в частности, враждебности, в женских популяциях, что вероятно связано как с физиологическими особенностями женского организма, так и с вариациями выражения гнева/враждебности, в свою очередь влияющими на риск развития и исходов ССЗ. В связи с этим, в целях улучшения профилактики ССЗ для взрослого женского населения необходимо создание информационно-образовательных технологий, инфраструктуры, способной обеспечить для всех категорий женского населения доступность соответствующего консультирования по определению и мониторингованию ПСФ.

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

Литература/References

1. Heinemann L., Enderlein L, Stark H. The Risk Factor Concept in Cardiovascular Disease. Stellman J.M. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. International Labour Office, 1998. pp. 34–39.
2. Mamedov M.N. Dynamics of risk factors and cardiovascular diseases: analytical review of international and Russian data for 2017. International Heart and Vascular Disease Journal. 2018;6(19):32–37. Russian (Мамедов М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6(19):32–37).
3. Stamler J. Epidemiology of coronary heart disease. Clin M Amer. 1973;57:46–59. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32300-8
4. Tomasik T., Krzysztoń J., Dubas-Jakóbczyk K. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) for the prevention of cardiovascular diseases. Protocol of a systematic review. Probl. Med. Rodz. 2015;2:72–87. doi:10.1080/00015385.2017.1335052
5. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur. Heart J. 2021;42:3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
6. Baena Díez J.M., del Val García J.L., Pelegrina T.J. et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. Rev Esp Cardiol. 2005;58:367–373. doi:10.1016/S1885-5857(06)60667-1
7. Daviglus M.L., Stamler J., Pirezada A. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. JAMA. 2004;292:1588–1592. doi: 10.1001/jama.292.13.1588
8. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Russian Journal of Cardiology. 2017;146(6):7–85. Russian (Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Пересмотр 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;146(6):7–85). doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
9. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control. Lancet. 2004;364:953–962. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0
10. Brugnera A., Zarbo C., Tarvainen M.P. Higher levels of Depressive Symptoms are Associated with Increased

- Resting-State Heart Rate Variability and Blunted Reactivity to a Laboratory Stress Task among Healthy Adults. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2019;44(3):221–234. doi: 10.1007/s10484-019-09437-z
11. Rosenblit P. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Recognition. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):123–131. doi:10.1007/s11892-019-1178-6
 12. Cho Y., Lim T.H., Kang H., et al. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J Psychosom Res*. 2019;121:14–23. doi:10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
 13. Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., et al. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *J. Int. Med. Res*. 2019;47(4):1429–1440. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025
 14. Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V. et al. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, HAPIEE). *Therapeutic archive*. 2020;1(92):15–24. Russian (Гафаров В. В., Гагулин И. В., Гафарова А. В. и др. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ», HAPIEE). *Терапевтический архив*. 2020;1(92):15–24. doi:10.26442/00403660.2020.01.000249
 15. Akimov A.M. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3660. Russian (Акимов А. М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3660). doi:10.15829/1560-4071-2020-3660
 16. Dembroski T.M., MacDougall J.M., Williams R.B. et al. Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom. Med*. 1985;47:219–233. doi: 10.1097/00006842-198505000-00001
 17. Lin T.K., You K.X., Hsu C.T. et al. Negative affectivity and social inhibition are associated with increased cardiac readmission in patients with heart failure: A preliminary observation study. *PLoS One*. 2019;14(4): e0215726. doi:10.1371/journal.pone.0215726
 18. Friedman M. Type A behavior pattern: some of its pathophysiological components. *Bull. N Y Acad. Med*. 1977; 53:593–604.
 19. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A. et al. An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25–64 years in Novosibirsk. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(1):16–21. Russian (Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А. и др. Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25–64 лет в Новосибирске. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):16–21). doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-16-21
 20. Chinnaiyan K. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531–535. doi: 10.1097/HCO.0000000000000649
 21. Lanberg E.M. Development of the concept of patient-centeredness – A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2019;102(7):1228–1236. doi:10.1016/j.pec.2019.02.023
 22. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. *Int. J. Cardiol*. 2001;79:245–251. doi:10.1016/s0167-5273(01)00441-7
 23. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. US Preventive Services Task Force. Risk Assessment for Cardiovascular Disease with Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. doi:10.1001/jama.2018.8359
 24. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G. et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. *Cardiology*. 2018;58(9):47–58. Russian (Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47–58). doi:10.18087/cardio.2018.9.10171
 25. Crawshaw J., Auyeung V., Norton S., Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychosom. Res*. 2016;90:10–32. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.09.003
 26. Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population. *Siberian scientific medical journal*. 2018; 4(18): 127–129. Russian (Акимов А. М., Каюмова М. М., Акимов М. Ю., Кузнецов В. А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 4(18): 127–129). doi: 10.15372/SSMJ20180417
 27. Beutel M.E., Brähler E., Wiltink J. et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community. *Psychol. Med*. 2019;49(7):1148–1155. doi:10.1017/S0033291718002787
 28. Vaccarino V., Sullivan S., Hammadah M. et al. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. *Circulation*. 2018;137(8):794–805. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849.
 29. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders.

- Dialogues Clin. Neurosci. 2018;20(1):31-40. doi:10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
30. Compare A., Brugnera A., Spada M.M. et al. The role of emotional competence in Takotsubo cardiomyopathy. *Psychosom. Med.* 2018;80:377-384. doi: 10.1097/PSY.0000000000000564
31. Surtees P., Wainwright J., Luben R. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. *Neurology.* 2008;70:788-794. doi: 10.1212/01.wnl.0000304109.18563.81
32. Shimbo D., Chaplin W., Kuruvilla S. Hostility and Platelet Reactivity in Individuals Without a History of Cardiovascular Disease Events. *Psychosom. Med.* 2009;71(7):741-747. doi:10.1097/PSY.0b013e3181ad18b6
33. Vogele C. Serum lipid concentrations, hostility and cardiovascular reactions to mental stress. *Int. J. Psychophysiol.* 1998;28:167-179. doi:10.1016/s0167-8760(97)00094-9
34. Knox S.S., Adelman A., Ellison R.C. Hostility, social support, and carotid artery atherosclerosis in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Cardiol.* 2000; 86(10):1086-1089. doi:10.1016/s0002-9149(00)01164-4
35. Tindle H.A., Chang Y.F., Kuller L.H. et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2009;120:656-662. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827642
36. Chida Y., Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:936-946. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.044
37. Ravaja N., Kauppinen T., Keltikangas-Järvinen L. Relationships between hostility and physiological coronary heart disease risk factors in young adults: the moderating influence of depressive tendencies. *Psychol Med.* 2000;30(2):381-393. doi:10.1017/s0033291700001720
38. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O. et al. Association of MAOA-uVNTR gene polymorphism with hostility in an open population of males aged 45-64 in Russia, Siberia (international program: WHO «MONICA-psychosocial», «HAPIEE») Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2020;(1):39-44. Russian (Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О. и др. Ассоциация полиморфизма гена MAOA-и VNTR с враждебностью в открытой популяции мужчин 45-64 лет в России/Сибири (международные программы: ВОЗ «MONICA-psychosocial», «HAPIEE»). *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2020;(1):39-44). doi:10.31363/2313-7053-2020-1-39-44
39. Compare J., Mommersteeg P.M., Faletta F., et al. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Medicine.* 2014;15(5):423-430. doi:10.2459/JCM.0b013e328365cd8c
40. Musante L., Mac Dougall J.M., Dembroski T.M., Costa P.T. Potential for hostility and dimensions of anger. *Health Psychol.* 1989;8:343-354. doi: 10.1037//0278-6133.8.3.343
41. Barefoot J., Larsen S., von der Lieth L. Hostility, incidence of acute myocardial infarction, and mortality in a sample of older Danish men and women. *Am. J. Epidemiol.* 1995;142:477-484. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117663
42. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Is the concept of type D personality a component of personalized medicine or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(9):3996. Russian (Сумин А.Н., Щеглова А.В. Концепция типа личности Д — это компонент в формировании персонализированного подхода или прогностический фактор при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(9):3996). doi:10.15829/1560-4071-2020-3996
43. Newman J., Davidson K., Shaffer J. Observed Hostility and the Risk of Incident Ischemic Heart Disease. A Prospective Population Study From the 1995 Canadian Nova Scotia Health Survey. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1222-1228. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.044
44. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;109(10):1267-1271. doi: 10.1161/01.CIR.0000118535.15205.8F
45. Haas D., Chaplin W., Shimbo D. Hostility is an independent predictor of recurrent coronary heart disease events in men but not women: results from a population based study. *Heart.* 2005;91(12):1609-1610. doi: 10.1136/hrt.2004.056994
46. Olson M.B., Krantz D.S., Kelsey S.F. et al. WISE Study Group. Hostility scores are associated with increased risk of cardiovascular events in women undergoing coronary angiography: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *Psychosom. Med.* 2005;67:546-552. doi:10.1097/01.psy.0000170830.99263.4e

Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией после аэробной работы: рандомизированное контролируемое исследование

Смоленский А. В., Форменов А. Д., Мирошников А. Б.

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Смоленский Андрей Вадимович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-5663-9936

Форменов Александр Дмитриевич, аспирант, ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8576-9681

Мирошников Александр Борисович*, канд. биол. наук, доцент кафедры спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4030-0302

Цель — оценить влияние роста окислительных способностей мышц на артериальное давление (АД) гипертензивных спортсменов силовых видов спорта.

Материал и методы. Исследование было проведено на кафедре спортивной медицины РГУФКСМиТ и длилось 180 дней. В исследовании приняли участие 65 спортсменов силовых видов спорта, тяжелых весовых категорий с артериальной гипертензией. Спортсмены были рандомизированы на три группы: HIIT (n=23), MICE (n=22) и RT (n=20). В исследовании использовались следующие методы: измерение АД, эргоспирометрия, измерение уровня оксигенации мышечной ткани и методы математической статистики. Спортсмены групп HIIT и MICE выполняли велоэргометрию 3 раза в неделю по высокоинтенсивному интервальному

и равномерному протоколу, а участники группы RT тренировались 3 раза в неделю по своей традиционной программе силовых тренировок.

Результаты. У спортсменов, выполняющих велоэргометрию в течении 180 дней, наблюдалось повышение потребления кислорода на анаэробном пороге, в группе HIIT на 8,6 мл·кг⁻¹·мин⁻¹ и в группе MICE на 7,7 мл·кг⁻¹·мин⁻¹, а также было отмечено уменьшение оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра между группами HIIT, MICE и контрольной группой RT на 16,4% и 11,4% соответственно, что сопровождалось снижением систолического АД в среднем на 11,1 мм рт.ст. и диастолического АД на 11,2 мм рт.ст.

Заключение. Разработанные нами программы аэробной работы для спортсменов силовых видов спорта

- 14 Смоленский А. В. и др.
Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-13-22

позволяют безопасно и эффективно влиять на окислительные способности рабочих мышц и АД, однако время, затрачиваемое спортсменами на неспецифичную тренировочную деятельность в группе HIIT на 38% меньше, чем в группе MICE, что говорит в пользу преимуществ высокоинтенсивного интервального протокола.

Ключевые слова: качество мышц, артериальная гипертензия, тяжелая атлетика, аэробная работа, интервальный метод, окислительные способности.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 28.02.2022

Принята: 25.04.2022



Для цитирования: Смоленский А. В., Форменов А. Д., Мирошников А. Б. Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией после аэробной работы: рандомизированное контролируемое исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(35):13-22. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-13-22

Muscle and blood pressure quality features in strength athletes with arterial hypertension after aerobic exercise: a randomized controlled trial

Smolensky A. V., Formenov A. D., Miroshnikov A. B.

Russian State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Moscow, Russia.

AUTHORS

Andrey V. Smolensky, M.D., doctor of medicine, professor, head of the Department of Sports Medicine of the Russian State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Moscow, Russia.

Alexander D. Formenov, PhD student of the Russian State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Moscow, Russia.

Alexander B. Miroshnikov, PhD in biology, docent of the Department of Sports Medicine of the Russian State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Moscow, Russia.

Objective. To assess the effect of intensified muscles oxidation on blood pressure (BP) in strength athletes with arterial hypertension.

Materials and methods. The study was performed at the Department of Sports Medicine of Russian State University of Physical Culture, Sport and Tourism and lasted for 180 days. The study included 65 power athletes from heavyweight categories with arterial hypertension. Athletes were randomized into three groups: HIIT (n=23), MICE (n=22) and RT (n=20). The following methods were used: blood pressure assessment, ergospirometry, measurement of the muscle tissue oxygenation, mathematical and statistical analysis. Athletes in the HIIT and MICE groups performed velergometry 3 times a week according to high intense interval and steady training protocols, while athletes from RT group had their regular power exercise training 3 times a week.

Results. Athletes who performed velergometry for 180 days showed the increase of oxygen consumption at the anaerobic burden, from the HIIT group—at 8,6 ml·kg⁻¹·min⁻¹, and from MICE group—at 7,7 ml·kg⁻¹·min⁻¹, and showed the decrease of oxygenation of the lateral head of the quadriceps femoris between the HIIT, MICE and control RT groups by 16.4% and 11.4%, respectively, which was accompanied by the de-

crease of systolic BP by 11.1 mm Hg and diastolic BP by 11.2 mm Hg on average.

Conclusion. The developed programs of aerobic exercise for strength athletes allows to safely and effectively influence the oxidative abilities of skeletal muscles and BP, however, athletes who followed HIIT protocol spent 38% less time on non-specific training activities compared with MICE protocol that makes high intensity interval training the most effective and convenient method.

Keywords: muscle quality, arterial hypertension, weightlifting, aerobic exercise, interval training, oxidative abilities.

Conflict of interest: none declared.

Received: 28.02.2022

Accepted: 25.04.2022

For citation: Smolensky A. V., Formenov A. D., Miroshnikov A. B. Muscle and blood pressure quality features in strength athletes with arterial hypertension after aerobic exercise: a randomized controlled trial. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022; 10(35):13-22. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-13-22

Список сокращений

1ПМ	— 1 повторный максимум	РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
АГ	— артериальная гипертензия	САД	— систолическое артериальное давление
АД	— артериальное давление	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
АнП	— анаэробный порог	HIIT	— high intensity interval training
ДАД	— диастолическое артериальное давление	MICE	— moderate intensity continuous exercise
МВ	— мышечное волокно	MQ	— muscle quality
МПК	— максимальное потребление кислорода	RT	— resistance training

Введение

Согласно эпидемиологическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [1–3]. Качество мышц (muscle quality — MQ) по-разному описывалось клиницистами и исследователями. Гериатрическая медицина и геронтология точно передают широкую концепцию качества мышц с описанием, которая включает метаболизм глюкозы, окислительное повреждение, метаболизм белка, внутримышечную жировую ткань, плотность капилляров, структурный состав, сократимость и утомляемость [4]. Хотя консенсусного определения «качества мышц» пока не существует, двусмысленность термина позволила исследователям изучить несколько аспектов MQ как пожилых [5], так и молодых людей [6]. Понимание фенотипических характеристик MQ для построения систем физической реабилитации, в которых приоритет отдается функциональному улучшению, а не увеличению размеров мышц, может иметь значение для популяций, не ограничивающихся пожилыми людьми, включая спортсменов или молодых активных людей, которые регулярно выполняют физически сложные задачи в соревновательных или профессиональных целях. Не секрет, что физические упражнения могут помочь предотвратить и вылечить ряд хронических метаболических нарушений, что привело к распространению концепции, согласно которой «упражнения — это медицина» [7]. Однако, в отличие от большинства лекарств, модальности упражнений, необходимые для улучшения окислительной функции и метаболического здоровья мышц остаются в широком кругу дискуссий. Хорошо известно, что тренировки с отягощениями способствуют росту силы и мышечной массы, однако они приводят к снижению объема митохондрий скелетных мышц (явление, которое было описано как «разбавление объема митохондрий» [8]) и подавляют рост митохондрий в мышечных волокнах, которые растут в ответ на тренировки с отягощениями [9]. Также известно, что скелетные мышцы демонстрируют

значительную неоднородность не только по типу волокон, но и по капиллярному распределению, а разные тренировочные модальности неодинаково влияют на рост и количество капилляров рабочих мышц [10]. Например, спортсмены, тренирующиеся на выносливость, известны своей хорошо развитой капилляризацией по сравнению с нетренированными или спортсменами силовых видов спорта, демонстрируя высокое количество капилляров вокруг волокна (~5–8), соотношение капилляров к волокну (~2,5–3,0) и плотность капилляров (~400–700 кап/мм²). В то время как нетренированные люди имеют 3–4 капилляра вокруг волокна, профессиональные шоссейные велосипедисты и велосипедисты на треке демонстрировали значения до 9 капилляров вокруг волокна [11].

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, а распространенность ССЗ увеличивается с возрастом [12]. Повышение артериального давления (АД) или диагностированная артериальная гипертензия (АГ) широко признаются в качестве основного предшественника ССЗ. Предполагается, что риск ССЗ линейно возрастает с увеличением АД. Выявление основных механизмов развития АГ имеет решающее значение, поскольку при повышении систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст., риск развития ССЗ удваивается. Взаимодействие между воспалением, реактивными формами кислорода и сосудистой дисфункцией называется триадой сосудистого здоровья, которая влияет на регуляцию АД человека [13,14]. Поэтому сосудистое здоровье, а также количество капилляров должно входить в понятие — «качество мышц».

Гипертония — частый диагноз у спортсменов силовых видов спорта, при этом кардиологическая реабилитация на основе аэробной работы (рекомендация класса 1А для пациентов с ССЗ, которая приводит к снижению профиля риска ССЗ, повторной госпитализации, сердечно-сосудистых событий и смертности [15]) практически не использу-

ется. Хорошо известно, что аэробная работа повышает максимальное потребление кислорода (МПК), увеличивает количество капилляров и митохондрий у больных ССЗ [16], что снижает АД. На основании анализа проблемной ситуации, данных современной научной литературы и запросов спортивных врачей, тренеров и атлетов силовых видов спорта была сформулирована цель исследования.

Цель — оценить влияние роста окислительных способностей мышц на АД гипертензивных спортсменов силовых видов спорта.

Материалы и методы

Исследование проходило на базе кафедры спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма (РГУФКСМиТ) и длилось 180 дней. В исследовании приняли участие 65 представителей силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (масса тела — $105,9 \pm 0,4$ кг) с АГ. Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие в соответствии с этическими стандартами научных исследований в спорте и физической активности 2020 года [17] (выписка из протокола № 5, заседание Этического комитета ФГБОУ ВО «РГУФКСМиТ» от 26.10.2017 г.). Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) проводилось по правилам CONSORT [18]. Спортсмены прекратили на время исследования участие в соревнованиях. Спортсмены были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел на две основные группы и контрольную группу: группа HIIT (High Intensity Interval Training, $n=23$), группа MICE (Moderate Intensity Continuous Exercise, $n=22$) и контрольную группу RT (Resistance Training, $n=20$).

Критерии включения в исследование: спортсмены (мужчины) силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (≥ 95 кг), в возрасте от 18 до 40 лет, имеющие спортивный разряд; наличие повышенного АД: САД ≥ 130 мм рт.ст.; диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст.; отсутствие любых воспалительных и хронических заболеваний, которые могли бы обостриться на момент исследования; подписанное письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласно Хельсинкской декларации.

Критериями невключения были: возраст спортсменов (мужчины) силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (≥ 95 кг), менее 18 и более 40 лет; спортсмены (мужчины) силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (≥ 95 кг), занимающиеся спортом

менее 3 лет; спортсмены (мужчины) силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (≥ 95 кг), которые на момент скрининга имели АД: САД < 130 мм рт.ст., ДАД < 85 мм рт.ст., спортсмены (мужчины) силовых видов спорта (тяжелая атлетика), тяжелых весовых категорий (≥ 95 кг), которые на момент обследования имели острые воспалительные и/или хронические заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Критериями исключения были спортсмены, которые нарушали комплаентность исследования.

Разработка программы, протоколов и методов РКИ осуществлялась на основе современных концепций и правил доказательной медицины, которые использовались в соответствии с поставленной целью и задачами данной работы.

Эргоспирометрия

Для определения анаэробного порога (АнП) и МПК выполняли тест с повышающейся нагрузкой при скорости педалирования 75 оборотов в минуту до отказа на велоэргометре «MONARK 839 E» (Monark AB, Швеция). Нагрузку задавали, начиная с 20 Вт с прибавлением по 20 Вт каждые 2 минуты. Газометрический анализ проводили с использованием газоанализатора «CORTEX» (Meta Control 3000, Германия), выполняющего измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа от вдоха к выдоху. Частоту сердечных сокращений и R-R интервалы фиксировали с помощью монитора сердечного ритма «POLAR RS800» (Финляндия). Тест прекращался при достижении величин дыхательного коэффициента более 1,1, при выходе графика потребления кислорода на плато в течение 30 секунд или при невозможности поддерживать заданный темп педалирования (снижение или увеличение более чем на 10 об/мин) испытуемым. АнП определялся по точке начала увеличения вентиляционного эквивалента для углекислого газа (VE/VC_{O2}) с сопутствующим еще большим ускорением вентиляционного эквивалента для кислорода (VE/V_{O2}) и началом падения парциального давления углекислого газа на выдохе ($P_{et}CO_2$). МПК определялось как самое высокое значение потребления кислорода из двух последовательных 15-секундных отрезков после выхода кривой на плато.

Измерение уровня оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра

Измерение уровня оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра проводили с помощью системы «Моу Monitor» (США). Крепление

инфракрасного датчика «Моху» осуществлялось на латеральную головку четырёхглавой мышцы бедра правой ноги в месте вхождения нерва. Средняя толщина подкожно-жировой складки под датчиком (измеренная калипером Lange, США) у спортсменов основной группы составила $22 \pm 2,2$ мм, а у спортсменов контрольной группы — $23 \pm 1,7$ мм. Так как толщина подкожно-жировой складки складывается из двух жировых прослоек, то расстояние до мышцы составляет 10–12 мм, что достаточно информативно для данного теста (глубина сканирующей поверхности инфракрасного датчика «Моху» до 2,5 см). Разница в толщине подкожно-жировой ткани под датчиком между группами не была статистически значимой. «Моху» является надежным прибором для измерения сатурации гемоглобина и миоглобина в мышце при физических упражнениях [19].

Измерение АД

Согласно клиническим рекомендациям, которые были разработаны экспертами Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии и утверждены на заседании пленума 28 ноября 2013 г. и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 г. для самостоятельных замеров АД использовался метод самоконтроля СКАД. Согласно СКАД, использовали традиционные автоматические тонометры для домашнего применения, прошедшие сертификацию. Замеры АД проводились утром (с 7:00 до 8:00). Выполняли 3 измерения с интервалом не менее 1 минуты на левой руке, все три показателя АД записывались в таблицу, средние значения заносили в архивный протокол.

Система физической реабилитации гипертензивных спортсменов силовых видов спорта

Система физической реабилитации состояла из двух методик (аэробная работа на фоне силовой), выполняемых 6 месяцев (72 занятия, 3 раза в неделю). Система также включала в себя регулярные ретесты (в конце каждого месяца) на велоэргометре для корректировки нагрузки в аэробном протоколе физической реабилитации. Участники исследования тренировались по следующим протоколам.

Контрольная группа RT: работа с отягощениями в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от 1 повторного максимума (1ПМ), от 2 до 8 повторений в 4 подходах. Один цикл выполнения «подход+отдых (до полного восстановления)» составлял 5 минут. Упражнения выполнялись на все основные мышечные группы и включали в себя: жим штанги лежа, приседания со штангой на спине,

становую тягу, сгибание предплечий со штангой, разгибание предплечий на тренажере. Время тренировочной сессии составляло 100 минут.

Основная группа НИТ: силовая работа в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от 1ПМ, от 2 до 8 повторений в 3 подходах. Методика выполнения силовой тренировки была идентична с контрольными группами. После силового протокола была добавлена аэробная работа на велоэргометре, 7 высокоинтенсивных интервалов (на мощности педалирования 100 % от МПК) по 2 минуты и низкоинтенсивные интервалы с ЧСС на уровне 85 % от АнП продолжительностью 2 минуты. На ступенчатом тесте при эргоспирометрии была зафиксирована мощность педалирования, при которой ЧСС спортсмена находилась на уровне 85 % от АнП, поэтому давалась рекомендация снижать нагрузку до этой мощности работы. В конце каждого месяца спортсмены проводили ступенчатый тест на велоэргометре для корректировки нагрузки в аэробном протоколе физической реабилитации. В последствии спортсмены силовых видов спорта смогут использовать разработанные нами прогностические уравнения, чтобы избежать дорогостоящего, утомительного, болезненного и неспецифичного для них тестирования. Время тренировочной сессии составляло 103 минуты.

Основная группа МСЕ: силовая работа в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от 1ПМ, от 2 до 8 повторений в 3-х подходах для упражнения жим штанги лежа и в 2-х подходах для остальных упражнений. Методика выполнения силовой тренировки была идентична с контрольными группами. После силового протокола была добавлена равномерная аэробная работа на велоэргометре продолжительностью 45 минут с интенсивностью 60–80 % от мощности педалирования на МПК, согласно рекомендациям Колледжа Спортивной Медицины 2019 года для людей с АГ. В конце каждого месяца спортсмены проводили ступенчатый тест на велоэргометре для корректировки нагрузки в аэробном протоколе физической реабилитации. Время тренировочной сессии составляло 100 минут.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнялся при помощи пакета программ Statistica 13.3. Проверка соответствия исходных данных закону нормального распределения была проверена тестом Колмогорова-Смирнова. Для выявления значимых изменений был проведен многофакторный дисперсионный анализ с повторениями 3×2 по факторам

«режим» (HIIT/MICE/RT) и «время» (до/после). После выявления значимого влияния факторов или их взаимодействия, для определения попарных значимых различий проведен *post hoc* тест с поправкой Бонферрони. Для подтверждения внутригрупповых различий по фактору «время» до/после (0/60 60/120 120/180 и 0/120), был проведен попарный *t*-тест. Значимость установлена на уровне $p=0,05$, $p=0,01$. В описании приведены результаты апостериорных тестов в порядке убывания по статистически значимому вкладу фактора/взаимодействия факторов в изменчивость отклика.

Результаты и обсуждение

Перед началом физической реабилитации всем спортсменам-тяжелоатлетам был проведен ступенчатый тест на велоэргометре, при котором определялось потребление кислорода на АНП и МПК. Спортсмены между группами HIIT, MICE, RT статистически не отличались по потреблению кислорода на АНП и МПК ($p<0,05$). После 180 дней физической реабилитации произошло достоверное повышение потребления кислорода на АНП и МПК в группе HIIT и MICE (табл. 1). Достоверно произошло повышение потребления кислорода на АНП в группе HIIT и MICE на $8,6$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ и $7,7$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ соответственно ($p<0,01$). Также после 180 дней реабилитации произошло статистически значимое повышение МПК в группах HIIT и MICE на $9,2$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ и $8,3$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ соответственно ($p<0,01$).

В контрольной группе RT статистически незначимо повысилось потребление кислорода на АНП на $0,2$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ и МПК повысилось аналогично на $0,2$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹, что также не было статистически значимо. В сравнительном анализе после 180 дней вмешательства в группе HIIT произошло достоверное повышение потребления кислорода на АНП на $0,9$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ по сравнению с группой MICE ($p<0,01$). Также статистически значимая разница в повышении потребления кислорода на АНП была между группой HIIT и группой RT, которая составила $8,4$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹, а между группой

MICE и группой RT $7,5$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ ($p<0,01$). После 180 дней вмешательства в группе HIIT произошло достоверное повышение МПК на $0,9$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ по сравнению с группой MICE ($p<0,05$). Также достоверная разница в повышении МПК была между группой HIIT и группой RT, которая составила $9,0$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹, а между группой MICE и группой RT $8,1$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ ($p<0,01$).

Известно, что спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (near-infrared spectroscopy — NIRS) может быть использована для измерения емкости митохондрий рабочих мышц, так как емкость митохондрий коррелирует с параметрами аэробной подготовки [20]. Перед началом физической реабилитации всем спортсменам-тяжелоатлетам был проведен ступенчатый тест на велоэргометре, при котором проводилось измерение уровня оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра. Спортсмены между группами HIIT, MICE, RT статистически не отличались по уровню оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра после окончания первого ступенчатого теста ($p<0,05$). Разница между уровнем покоя и максимальной активностью (в конце ступенчатого теста) по потреблению кислорода латеральной головкой четырёхглавой мышцы бедра в группах HIIT, MICE и RT составила $20,1\%$, $18,8\%$ и $18,4\%$ соответственно (табл. 2).

В сравнительном анализе после 180 дней вмешательства в группе HIIT произошло достоверное снижение оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра на $5,0\%$ по сравнению с группой MICE ($p<0,01$) в конце ступенчатого теста на велоэргометре. Статистически значимая разница в снижении оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра между группами HIIT, MICE и группой RT составила $16,4\%$ и $11,4\%$ соответственно ($p<0,01$).

Всем известно, что регулярные аэробные упражнения увеличивают МПК, благодаря адаптации организма, которая увеличивает транспорт, доставку и потребление кислорода. На уровне скелетных мышц МПК увеличивается за счет уве-

Таблица 1

Показатели эргоспирометрии спортсменов-тяжелоатлетов, (M±m)

Группа (N=65)	АНП (мл·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹)			МПК (мл·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹)		
	0 дней	180 дней	Δ	0 дней	180 дней	Δ
HIIT (n=23)	24,5±0,9	33,1±0,5	8,6*	31,7±1,2	40,9±0,6	9,2*
MICE (n=22)	24,2±0,8	31,9±0,4	7,7*	31,3±1,3	39,6±1,0	8,3*
RT (n=20)	24,1±0,8	24,3±0,7	0,2	31,5±1,4	31,7±1,3	0,2

Примечание. * – статистически значимые различия сравниваемых показателей по группе до и после реабилитации при $p<0,01$.

Таблица 2

Показатели оксигенации латеральной головки четырёхглавой мышцы бедра спортсменов-тяжелоатлетов, (M±m)

Группа (N=65)	До исследования			После исследования		
	SmO ₂ (%) начало	SmO ₂ (%) конец	Δ	SmO ₂ (%) начало	SmO ₂ (%) конец	Δ
НИТ (n=23)	59,0±6,6	38,9±6,4	20,1	59,1±6,7	22,3±6,7	36,8*
MICE (n=22)	58,5±7,1	39,7±8,1	18,8	59,0±6,9	28,5±6,9	30,5*
RT (n=20)	58,5±7,2	40,1±7,2	18,4	58,6±7,4	39,9±7,4	18,7

Примечание. * – статистически значимые различия сравниваемых показателей по группе до и после реабилитации при p<0,01.

личения массы и функции митохондрий регулярно тренируемых мышц. Емкость митохондрий тесно связана с МПК, что само по себе является сильным показателем метаболической функции и здоровья [21]. В целом, MICE и НИТ вызывают сходные специфические для типа волокна ответы сигнальных белков, участвующих в биогенезе митохондрий [22]. Однако четыре метаанализа [23–26] выявили положительный эффект НИТ на потребление кислорода на лактатном и вентиляторных порогах, а также в исследованиях, где напрямую сравнивались влияние НИТ и MICE на МПК был небольшой положительный эффект для НИТ. Анализ источников литературы показал, чем выше окислительные способности мышечного волокна (капилляризация и митохондриальный аппарат), тем ниже общее периферическое сосудистое сопротивление (один из основных факторов, влияющих на АД). Факторы низкого периферического сосудистого сопротивления малоизвестны, однако хорошо изучено, что по сравнению с мышечным волокном (МВ) типа II число капилляров, окружающих МВ типа I выше, люди с АГ имеют более низкую плотность капилляров, а чем ниже плотность капилляров, тем выше АД [27]. Спортсмены силовых видов спорта имеют достаточный стимул по интенсивности и продолжительности для гипертрофии МВ, однако продолжительность стимула (по времени) очень мала для роста капилляров и митохондрий. В связи с этим, мы имеем такую картину качества мышц спорт-

сменов силовых видов спорта, где количество мышц и силовой потенциал находится на верхней границе, а биохимический профиль мышц смещен в сторону гликолитического МВ. Так как хорошо известно, что более длительная аэробная работа лучше развивает митохондриальный аппарат [28] и капилляризацию рабочих мышц, то равномерная аэробная работа («Золотой стандарт» физической реабилитации людей с АГ) создаст достаточный по продолжительности стимул для роста капилляров и митохондрий, но только в рекрутируемом МВ (см. рис. 1). При такой нагрузке (≤ АнП) только низкопороговые и промежуточные МВ будут иметь достаточный стимул для роста митохондрий и капилляров.

Высокоинтенсивные интервальные тренировки позволяют рекрутировать МВ выше АнП и, если удастся удерживать интенсивность ≥2 минут, то в высокопороговых МВ создаются достаточные стимулы для роста митохондрий и капилляров. При регулярной тренировке ≤ АнП только низкопороговые и промежуточные МВ смещаются по профилю гликолитическое МВ (ГМВ) → окислительное МВ (ОМВ). При высокоинтенсивных интервальных тренировках содержание митохондрий и капилляров в любом из типов МВ (низкопороговые, промежуточные, высокопороговые) увеличивается (см. рис. 1), что указывает на то, что митохондриальные адаптации и рост капилляров не зависят от типа миофибриллярного волокна как такового, а основаны на

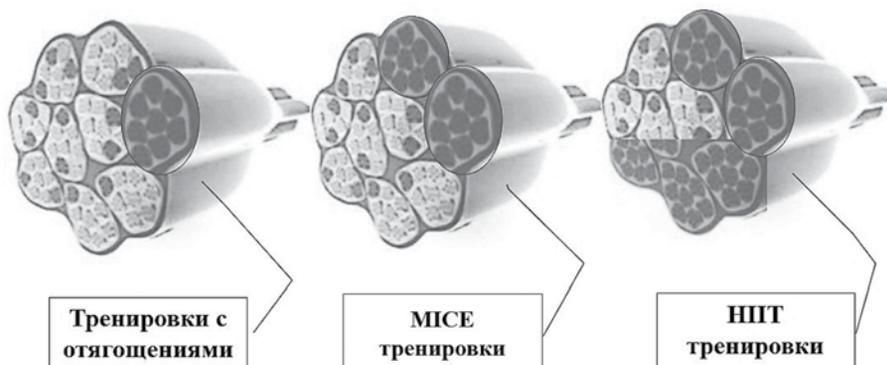


Рис. 1. Влияние разных тренировочных модальностей на окислительные свойства мышц

Динамика АД спортсменов-тяжелоатлетов, (М±m)

Группа (N=65)	САД (мм рт.ст.)			ДАД (мм рт.ст.)		
	0 дней	180 дней	Δ	0 дней	180 дней	Δ
НИТ (n=23)	158,8±2,2	147,3±1,8	11,5*	101,3±3,3	89,7±2,7	11,6*
MICE (n=22)	159,2±2,5	148,2±1,9	11,0*	99,4±2,5	88,6±1,9	10,8*
RT (n=20)	157,9±2,3	156,3±2,8	1,6	98,5±2,3	97,2±2,1	1,3

Примечание. * – статистически значимые различия сравниваемых показателей по группе до и после реабилитации, $p < 0,01$.

стимуле и рекрутировании этого МВ [29]. Eigendorf et al. [30] показывают, что высокообъемный НИТ на велоэргометре приводит к смещению метаболического профиля высокопороговых МВ к фенотипу МВ тип I (по принципу ГМВ→ОМВ), что повышает окислительные способности и капилляризацию именно высокопороговых МВ. Тем самым, повышение качества мышц (окислительного потенциала) должно положительно сказываться на АД участников исследования. Действительно после 180 дней вмешательства в группе НИТ и MICE произошло снижение АД (табл. 3).

В сравнительном анализе после 180 дней вмешательства в группе НИТ произошло недостоверное снижение САД на 0,5 мм рт.ст. по сравнению с группой MICE ($p < 0,05$). Статистически значимая разница в снижении САД между группой RT и НИТ составила 9,9 мм рт.ст. ($p < 0,01$), а между группой RT и MICE 7,8 мм рт.ст. ($p < 0,01$). После 180 дней физической реабилитации в группе НИТ произошло недостоверное снижение ДАД на 0,8 мм рт.ст. по сравнению с группой MICE ($p < 0,05$). Статистически значимая разница в снижении ДАД между группой RT и НИТ составила 10,3 мм рт.ст. ($p < 0,01$), а между группой RT и MICE 9,5 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Данное снижение АД является хорошей профилактикой ССЗ, так как известно, что снижение АД на 7,5 мм рт.ст. и на 10 мм рт.ст. уменьшает на 46% и 56% случаи инсульта и на 29% и 37% заболеваемость ИБС, а также снижение САД на 5 мм рт.ст. уменьшило риск основных сердечно-сосудистых событий на 10% независимо от предыдущих диагнозов ССЗ [31]. Поэтому в крупном РКИ «Generation 100 study», в котором участвовало 1567 людей, наблюдали более низкий тренд смертности от всех при-

чин после НИТ по сравнению с контролем и MICE [32]. В динамике снижения АД (САД и ДАД) системы физической реабилитации НИТ и MICE статистически не отличаются, однако времени затрачивается спортсменами на неспецифичную тренировочную деятельность в системе НИТ на 38% меньше.

Заключение

В то время как большинство определений качества мышц не учитывают все сложные адаптации их к тренировочным стимулам, а в основном сводятся к двум параметрам (морфологическому и нервно-мышечному), то такой подход может приводить к неверным выводам при рассмотрении здоровья спортсменов силовых видов спорта. С одной стороны, сила мышц и мышечный поперечник существенно превосходят аналогичные параметры сидячего или рекреационного населения, (что должно говорить о хороших показателях здоровья), с другой стороны, низкие окислительные способности мышц приводят к высокому АД и ранней смертности. В конечном итоге качество мышц должно отражать функциональное суммирование сложных физиологических изменений в ответ на адаптацию к тренировке. Поэтому сочетанное применение силовой и аэробной работы (НИТ или MICE) будет повышать качество мышц и способствовать здоровью сердечно-сосудистой системы спортсменов силовых видов спорта. Требуется дальнейшие РКИ в данной области.

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

Литература/References

- Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Zobnina M.P., et al. Left ventricular hypertrophy and cardiac arrhythmias in essential hypertension. J Emergency Medicine. 2014; 1(47): 27–36. Russian [Барсуков А. В., Глуховской Д. В., Зобнина М. П. и др. Левожелудочковая гипертрофия и нарушения сердечного ритма при гипертонической болезни. Медицина экстремальных ситуаций. 2014; 1(47): 27–36].
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. Russian [Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системная гипертензия. 2019; 16 (1): 6–31]. doi: 10.26442 / 2075082X.2019.1.190179



3. Iskenderov B.G., Vakina T.N., Shibaeva T.M. The incidence and pattern of cardiac rhythm and conduction disturbances in patients with different clinical and pathogenetic types of hypertensive disease. *Clinical Medicine*. 2004; 8: 18–21. Russian (Искендеров Б.Г., Вакина Т.Н., Шибеева Т.М. Частота и характер нарушений ритма и проводимости сердца у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами гипертонической болезни. *Клиническая медицина*. 2004; 8: 21–24).
4. Correa-de-Araujo R., Harris-Love M.O., Miljkovic I., et al. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol*. 2017. Feb 15;8:87. doi: 10.3389/fphys.2017.00087
5. Brown J.C., Harhay M.O., Harhay M.N. The muscle quality index and mortality among males and females. *Ann Epidemiol*. 2016 Sep;26(9):648–53. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.07.006
6. Naimo M.A., Varanoske A.N., Hughes J.M., et al. Skeletal Muscle Quality: A Biomarker for Assessing Physical Performance Capabilities in Young Populations. *Front Physiol*. 2021. Aug 5;12:706699. doi: 10.3389/fphys.2021.706699
7. Hawley J.A., Bishop D.J. High-intensity exercise training — too much of a good thing? *Nat Rev Endocrinol*. 2021. Jul;17(7):385–386. doi: 10.1038/s41574-021-00500-6
8. Parry H.A., Roberts M.D., Kavazis A.N. Human Skeletal Muscle Mitochondrial Adaptations Following Resistance Exercise Training. *Int J Sports Med*. 2020 Jun;41(6):349–359. doi: 10.1055/a-1121-7851
9. Ruple B.A., Godwin J.S., Mesquita P.H.C., et al. Myofibril and Mitochondrial Area Changes in Type I and II Fibers Following 10 Weeks of Resistance Training in Previously Untrained Men. *Front Physiol*. 2021 Sep 24;12:728683. doi: 10.3389/fphys.2021.728683
10. Nederveen J.P., Betz M.W., Snijders T. et al. The Importance of Muscle Capillarization for Optimizing Satellite Cell Plasticity. *Exerc Sport Sci Rev*. 2021. Oct 1;49(4):284–290. doi: 10.1249/JES.0000000000000270
11. Van der Zwaard S., Brocherie F., Jaspers R.T. Under the Hood: Skeletal Muscle Determinants of Endurance Performance. *Front Sports Act Living*. 2021. Aug 4;3:719434. doi: 10.3389/fspor.2021.719434
12. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021. Feb 23;143(8):e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
13. Nowroozpoor A., Gutterman D., Safdar B. Is microvascular dysfunction a systemic disorder with common biomarkers found in the heart, brain, and kidneys? A scoping review. *Microvasc Res*. 2021. Mar;134:104123. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104123
14. Ranadive S.M., Dillon G.A., Mascone S.E. et al. Vascular Health Triad in Humans With Hypertension-Not the Usual Suspects. *Front Physiol*. 2021. Oct 1;12:746278. doi: 10.3389/fphys.2021.746278
15. Hansen D., Abreu A., Ambrosetti M. et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021. Jun 2:zwab007. doi: 10.1093/eurjpc/zwab007
16. Taylor J.L., Bonikowske A.R., Olson T.P. Optimizing Outcomes in Cardiac Rehabilitation: The Importance of Exercise Intensity. *Front Cardiovasc Med*. 2021. Sep 3;8:734278. doi: 10.3389/fcvm.2021.734278
17. Harriss D.J., MacSween A., Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2020 Update. *Int J Sports Med*. 2019. Dec;40(13):813–817. doi: 10.1055/a-1015-3123
18. Bian Z.X., Shang H.C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2011. Feb 15;154(4):290–1; author reply 291–2. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00016
19. Miranda-Fuentes C., Chiroso-Ríos L.J., Guisado-Requena I.M. et al. Changes in Muscle Oxygen Saturation Measured Using Wireless Near-Infrared Spectroscopy in Resistance Training: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Apr 18;18(8):4293. doi: 10.3390/ijerph18084293
20. Lagerwaard B., Janssen J.J.E., Cuijpers I. et al. Muscle mitochondrial capacity in high- and low-fitness females using near-infrared spectroscopy. *Physiol Rep*. 2021. May; 9(9):e14838. doi: 10.14814/phy2.14838
21. Flockhart M., Nilsson L.C., Tais S. et al. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*. 2021. May 4;33(5):957–970.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.017
22. Skelly L.E., Gillen J.B., Frankish B.P. et al. Human skeletal muscle fiber type-specific responses to sprint interval and moderate-intensity continuous exercise: acute and training-induced changes. *J Appl Physiol* (1985). 2021 Apr 1;130(4):1001–1014. doi: 10.1152/jappphysiol.00862.2020
23. Bacon A.P., Carter R.E., Ogle E.A. et al. VO₂max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e73182. doi: 10.1371/journal.pone.0073182
24. Milanović Z., Sporiš G., Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med*. 2015. Oct;45(10):1469–81. doi: 10.1007/s40279-015-0365-0
25. Engel F.A., Ackermann A., Chtourou H. et al. High-Intensity Interval Training Performed by Young Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018. Jul 27;9:1012. doi: 10.3389/fphys.2018.01012
26. van Baak M.A., Pramono A., Battista F. et al. Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses.

Оригинальные статьи

- 22 Смоленский А. В. и др.
Состояние качества мышц и кровяного давления у спортсменов силовых видов спорта...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-13-22
-
- Obes Rev. 2021 Jul;22 Suppl 4(Suppl 4):e13239. doi: 10.1111/obr.13239
27. Hedman A., Reneland R., Lithell H.O. Alterations in skeletal muscle morphology in glucose-tolerant elderly hypertensive men: relationship to development of hypertension and heart rate. *J Hypertens.* 2000. May;18(5):559–65. doi: 10.1097/00004872-200018050-00008
28. Musci R.V., Hamilton K.L., Linden M.A. Exercise-Induced Mitohormesis for the Maintenance of Skeletal Muscle and Healthspan Extension. *Sports (Basel).* 2019. Jul 11;7(7):170. doi: 10.3390/sports7070170
29. Memme J.M., Erlich A.T., Phukan G. et al. Exercise and mitochondrial health. *J Physiol.* 2021. Feb;599(3):803–817. doi: 10.1113/JP278853
30. Eigendorf J., May M., Friedrich J. et al. High Intensity High Volume Interval Training Improves Endurance Performance and Induces a Nearly Complete Slow-to-Fast Fiber Transformation on the mRNA Level. *Front Physiol.* 2018. May 29;9:601. doi: 10.3389/fphys.2018.00601
31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021. May 1;397(10285):1625–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0
32. Stensvold D., Viken H., Steinshamn S.L. et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults-the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ.* 2020. Oct 7;371:m3485. doi: 10.1136/bmj.m3485
33. Radaelli R., Taaffe D.R., Newton R.U. et al. Exercise effects on muscle quality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021. Oct 26;11(1):21085. doi: 10.1038/s41598-021-00600-3

Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией

Кузнецов А. А.¹, Маль Г. С.²

¹ ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область, Россия.

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия.

Информация об авторах:

Кузнецов Андрей Александрович*, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область, Россия. ORCID: 0000-0001-6290-1195

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-1712-5005

Цель исследования — изучить динамику изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование было включено 114 мужчин, страдающих ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Все пациенты были разделены на три группы: первая группа — пациенты с ИБС (n=39), вторая группа — пациенты с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (n=38), третья группа — пациенты с ИБС в сочетании с хронической болезнью почек IIIA-IIIБ стадии (n=37). Всем участникам исследования назначались высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб при не достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

в лечение добавляли алирокумаб с контролем липидного профиля и уровня эстрогенов в течении 12-ти месяцев.

Результаты. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4% пациентов (n=38), уровень ХС ЛПНП снизился на 73,9% с $4,41 \pm 0,19$ ммоль/л до $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$); во второй группе целевых значений ХС ЛПНП достигли 94,7% пациентов (n=36), уровень ХС ЛПНП снизился на 74,2% с $4,62 \pm 0,25$ ммоль/л до $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,001$), в третьей группе целевых значений ХС ЛПНП достигли 91,9% пациентов (n=34), уровень ХС ЛПНП снизился на 73,5% с $4,60 \pm 0,20$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень эстрадиола через 12 месяцев после начала лечения алирокумабом в первой группе повысился на 8,3% ($p = 0,39$), во второй группе — на 7,7% ($p = 0,36$), в третьей группе — на 8,5% ($p = 0,31$).

Заключение. Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском наглядно демонстрирует наиболее выраженный лекарственный ответ в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний.

Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови после начала терапии алирокумабом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, эстрогены, вторичная профилактика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 15.03.2022

Принята: 17.05.2022



Для цитирования: Кузнецов А. А., Маль Г. С. Динамика изменений липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10(35): 23-32. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32

The dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors in patients with various comorbidities

Kuznetsov A. A.¹, Mal G.S.²

¹ Moscow Regional Hospital named after Prof. V.N. Rozanov, Moscow Region, Russia.

² Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

AUTHORS

Andrey A. Kuznetsov, M.D., physician of the Department of Cardiology of the Moscow Regional Hospital named after Prof. V.N. Rozanov, Moscow Region, Russia.

Galina S. Mal, M.D., doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

Abstract

Objective. To assess the dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with pcsk9 inhibitors in patients with coronary artery disease (CAD) and various comorbidities.

Materials and methods. The study included 114 men with CAD and very high cardiovascular risk. All patients were divided into three groups: group 1 — patients with CAD (n=39), group 2 — patients with CAD in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM) (n=38), group 3 — patients with CAD in combination with stages IIIA-III B of chronic kidney disease (CKD) (n=37). All study participants were administered with intense treatment with statins + ezetimibe. In case when target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were not achieved, alirocumab was added to treatment with the control of lipid profile and estrogens levels for 12 months.

Results. In group 1 97.4% of patients (n=38) achieved target LDL-C level that decreased by 73.9% from 4.41±0.19 mmol/l to 1.15±0.15 mmol/l (p<0.001); in group 2 94.7% of patients (n=36) achieved target LDL-C level that decreased by 74.2% from 4.62±0.25 mmol/l to 1.19±0.12 mmol/l (p<0.001), in group 3 91.9% of patients reached target values (n=34) and LDL-C decreased by 73.5% from

4.60±0.20 mmol/l to 1.22± 0.09 mmol/l (p<0.001). The level of estradiol after 12 months after treatment with alirocumab increased by 8.3% (p=0.39) in group 1, by 7.7% (p=0.36) — in group 2, by 8.5% (p=0.31) — in group 3.

Conclusion. Thus, the use of PCSK9 inhibitors in combination with optimal lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk showed clear effectiveness in patients with CAD without comorbidities. In all study groups, plasma estradiol level statistically insignificantly increased after alirocumab treatment.

Key words: coronary artery disease, dyslipidemia, estrogens, secondary prevention.

Conflict of interest: none declared.

Received: 15.03.2022

Accepted: 17.05.2022

For citation: Kuznetsov A. A., Mal G. S. The dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors in patients with various comorbidities. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2022; 10(35): 23-32. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОХ — общий холестерин

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССР — сердечно-сосудистый риск

ТГ — триглицериды

ХБП — хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

Введение

На протяжении длительного времени важнейшей задачей практической кардиологии является снижение сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на успехи современной медицины, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС), длительное время остается на первом месте во всем мире [1]. В последние годы отмечается увеличение доступности инвазивных методов вмешательства на коронарных артериях, но основой лечения стабильной формы ИБС и ее вторичной профилактики остается медикаментозная терапия [2, 3]. Патофизиологическим субстратом ИБС является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием ряда факторов. Основным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска является дислипидемия, что выражается в повышении уровня атерогенных фракций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [4]. Помимо дислипидемии, среди множества менее значимых факторов риска развития ИБС, особую роль играет уровень женских половых гормонов, что подтверждается результатами многочисленных исследований [5–7]. Еще в 1965 году А. Л. Мясников высказывал предположение о возможности активации эстрогенами фагоцитарной функции клеток ретикуло-эндотелиальной системы, благодаря чему холестерин быстрее удаляется из крови. Ранее, авторами было доказано благоприятное действие эстрогенов на холестерин-фосфолецитиновый индекс, что служит предохраняющим фактором в отношении развития атеросклероза [8, 9]. Большинство авторов указывают на благоприятное влияние эстрогенов на содержание липопротеидов плазмы крови (уменьшение фракции ХС ЛПНП и базального холестерина, увеличение концентраций холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [10–13], а также на метаболизм холестерина в сосудистой стенке (ингибирование процессов захвата и деградации), что является важным компонентом механизма антиатеросклеротического действия эндогенных эстрогенов и эстрогеновых лекарственных препаратов [14–16].

Согласно современным клиническим рекомендациям, лекарственный ответ на снижение атерогенных фракций липопротеидов у больных ИБС необходимо оценивать по достижению целевых показателей ХС ЛПНП в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска (ССР) [17]. Длительное время основными гиполипидемическими препаратами являлись ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины), но достижение современных целевых уровней ХС ЛПНП возможно лишь не более чем у 21% пациентов, принимающих эту группу препаратов [18]. В случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне оптимальной гиполипидемической терапии, рекомендуется назначать новую группу препаратов — моноклональные антитела, ингибиторы плазменного белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [19], применение которых позволяет достигнуть целевых границ ХС ЛПНП более чем у 90% пациентов [20]. На сегодняшний день накоплено мало данных о динамике изменения уровня эстрогенов в процессе лечения ингибиторами PCSK9. В некоторых работах показано, что концентрация PCSK9 у мужчин ниже, чем у женщин [21]. Помимо этого, с увеличением возраста уровень белка PCSK9 у женщин увеличивается, а у мужчин, наоборот, уменьшается [22]. Данный факт, вероятнее всего, объясняется влиянием женских половых гормонов — повышенный уровень эстрогенов способствует снижению концентрации PCSK9 [23].

Цель исследования — изучить динамику изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ИБС с различными сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы

Выполнено открытое проспективное исследование на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В. Н.». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол



Схема 1. Дизайн исследования

№ 3 от 16.03.2020 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ), все участники подписывали информированное согласие. Все участники исследования имели постоянную регистрацию в Московской области и входили в льготную категорию граждан (обеспечение ингибиторами PCSK9 в Московской области происходит в рамках региональной целевой программы, федеральной льготы и за счет средств обязательного медицинского страхования с применением клинико-статистической группы ds36.004).

В исследование было включено 114 мужчин (средний возраст составил $59,22 \pm 5,74$ лет), страдающих ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии, которым требовалась вторичная профилактика ССЗ. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от сопутствующих заболеваний: первая группа — с наличием только ИБС (n=39); вторая группа — с наличием ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) (n=38); третья группа — с наличием ИБС в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) IIIA-IIIБ стадии (n=37).

Исследование проводилось в 8 визитов. Дизайн исследования изображен на схеме 1. Первый визит — скрининг пациентов и назначение максимально переносимой дозы atorvastatina. На втором визите, через 4 недели, оценивалось достиже-

ние целевых порогов ХС ЛПНП, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (ESC) [17]. При недостижении целевых показателей, пациентам добавляли в лечение ezetimibe 10 мг 1 раз в сутки. При третьем визите, через 4 недели, вновь проводилась оценка гиполипидемического ответа на проводимое лечение. При недостижении значений ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л в лечение добавляли алирокумаб 150 мг 1 инъекция в 14 суток, подкожно. Анализ показателей липидного профиля и уровня эстрадиола, после начала лечения алирокумабом, проводился на последующих 5 контрольных точках: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Критериями включения пациентов в исследование были: мужской пол, возраст от 50 года до 69 лет, подтвержденный диагноз ИБС, очень высокий ССР, отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы atorvastatina и ezetimibe, отсутствие противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9.

Критерии не включения: достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы atorvastatina и ezetimibe, III стадия хронической сердечной недостаточности (по Василенко-Стражеско) с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9, снижение

уровня ХС ЛПНП менее 0,5 ммоль/л, ожирение при индексе массы тела более 40,5; триглицериды (ТГ) натощак более 4,52 ммоль/л.

Пробы крови для биохимических исследований забиралась однократно, из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Из показателей липидного обмена оценивали уровни общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 23.0 (IBM США). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки) или при помощи критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ для показателей с нормальным распределением, где M — арифметическое среднее, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением отличным от нормального в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерии Краскела–Уоллиса (для трех групп) и Манна–Уитни (для двух групп) для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера

или χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала исследования все пациенты были сопоставимы по основным показателям липидного спектра и сопутствующим заболеваниям. Клиническая характеристика пациентов на момент скрининга представлена в таблице 1.

Первичный скрининг участников исследования показал, что подавляющее большинство больных страдали ожирением 1–2 степени, артериальной гипертензией и курением в анамнезе. До включения в исследование пациенты принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. После первого визита всем пациентам назначался аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут. Среди всех пациентов непереносимость аторвастатина была подтверждена у 16,7% пациентов ($n=19$), что потребовало полной отмены препарата у 12 пациентов и у 5 пациентов снижение дозы до 40 мг. Через 4 недели оценивали уровень ХС ЛПНП и достижение целевых показателей. В первой группе уровень ХС ЛПНП снизился с $4,41 \pm 0,19$ ммоль/л до $2,63 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$), во второй с $4,62 \pm 0,25$ ммоль/л до $2,71 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), в третьей группе с $4,60 \pm 0,20$ ммоль/л до $2,69 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$). После этого, всем пациентам в лечение добавляли эзетимиб, что привело к усилению гиполипидемического ответа. Через 4 недели в первой группе уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился до $2,28 \pm 0,08$ ммоль/л, во второй группе — до $2,32 \pm 0,07$ ммоль/л, в третьей группе — до $2,33 \pm 0,07$ ммоль/л. Так как никто из

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент скрининга

Показатели	ИБС (n = 39)	ИБС+ СД-2 типа (n = 38)	ИБС+ ХБП IIIA-IIIБ (n = 37)	p
Возраст, годы	60,94 ± 5,88	60,55 ± 6,21	59,22 ± 5,74	0,43
Ожирение 1–2 ст.	59% (n = 23)	63% (n = 24)	70% (n = 26)	—
Курение	74% (n = 29)	84% (n = 32)	92% (n = 34)	—
Артериальная гипертензия	90% (n = 35)	90% (n = 34)	86% (n = 32)	—
Инфаркт миокарда	39% (n = 15)	53% (n = 20)	38% (n = 14)	—
ЧКВ/АКШ	54% (n = 21)	68% (n = 26)	46% (n = 17)	—
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	31% (n = 12)	32% (n = 12)	27% (n = 10)	—
Фибрилляция предсердий	31% (n = 12)	39% (n = 15)	30% (n = 11)	—
ОХ, ммоль/л	6,45 ± 0,29	6,67 ± 0,21	6,69 ± 0,15	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,41 ± 0,18	4,62 ± 0,24	4,60 ± 0,20	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,70 ± 0,08	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,11	0,15
ТГ, ммоль/л	2,09 ± 0,46	2,06 ± 0,40	1,99 ± 0,39	0,49
Индекс атерогенности	8,24 ± 1,12	8,55 ± 1,17	8,92 ± 1,24	0,14

Примечание. Уровни значимости указаны для критерия Краскела–Уоллиса.

p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; качественные признаки представлены в виде доли в %.

пациентов не достиг целевых концентраций ХС ЛПНП, всем пациентам к ранее назначенным препаратам добавляли алирокумаб с контролем уровня эстрадиола на всех последующих контрольных точках. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля и эстрадиола в трех группах представлена на рисунке 1.

Непереносимость алирокумаба была зарегистрирована у 6-ти пациентов, что потребовало исключение этих больных из исследования. Через 12 месяцев после назначения ингибиторов PCSK9 108 человек достигли снижения концентрации ХС ЛПНП ниже целевого уровня; из них в первой группе — 97,4% (n=38), во второй группе — 94,7% (n=36), в третьей группе — 91,9% (n=34). Окончательный уровень ХС ЛПНП в первой группе составил $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л и суммарно снизился на 73,9% от исходных значений, во второй группе — $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л и 74,2%, в третьей группе — $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л и 73,5% соответственно. Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) изменения всех параметров липидного профиля уже через 4 недели после начала использования препарата (2 инъекции). Уровень ОХ снизился с $4,32 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,13 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,53 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев лечения алирокумабом в первой группе; с $4,40 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,29 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,57 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $4,40 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,31 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,57 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе. Уровень ТГ снизился с $1,94 \pm 0,42$ ммоль/л до $1,74 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,04$) через 4 недели и до $1,13 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев лечения алирокумабом в первой группе; с $1,94 \pm 0,37$ ммоль/л до $1,74 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,02$) через 4 недели и до $1,11 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $1,81 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,64 \pm 0,31$ ($p = 0,02$) через 4 недели и до $1,07 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе соответственно. Уровень ХС ЛПВП в первой группе повысился с $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л до $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 4 недели и до $1,10 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев применения алирокумаба; с $0,76 \pm 0,07$ ммоль/л до $0,80 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 4 недели и до $1,09 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $0,73 \pm 0,07$ ммоль/л до $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $1,13 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе. При анализе

изменения уровня эстрадиола отмечалась высокая вариабельность показателя во всех группах, вероятнее всего, связанная с индивидуальными особенностями эндокринного статуса мужчин (рис. 2). В первой группе уровень эстрадиола, в процессе проведения исследования, повысился на 8,3% с $149,13 \pm 87,30$ пмоль/л до $162,64 \pm 86,14$ пмоль/л ($p = 0,39$); во второй группе на 7,7% с $153,95 \pm 71,50$ пмоль/л до $166,89 \pm 71,01$ пмоль/л ($p = 0,36$); в третьей группе на 8,5% с $121,92 \pm 67,16$ пмоль/л до $133,30 \pm 68,40$ пмоль/л ($p = 0,31$).

Обсуждение

В ходе проведения настоящего исследования больные ИБС с очень высоким ССР в течении 12 месяцев получали гиполипидемическую терапию ингибиторами PCSK9. Целью терапии было достижение целевых концентраций ХС ЛПНП.

Среди всех участников исследования, более чем 90% пациентов достигли целевых показателей ХС ЛПНП. Наиболее сильный лекарственный ответ на применение алирокумаба зарегистрирован в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний (первая группа), где окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л, в группе больных ИБС в сочетании с СД-2 (вторая группа) окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л, в группе ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии (третья группа) гиполипидемический ответ оказался наиболее слабым, окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л, что согласуется с данными крупных клинических исследований, подтвержденных метаанализами, такими как FOURIER [24], где целевые значения ХС ЛПНП достигли 97% больных ИБС и ODYSSEY OUTCOMES [25], где после 12-ти месяцев применения алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль/л и не согласуется с результатами менее крупных иностранных и отечественных исследований. Так, по результатам схожего клинического исследования проведенного в Нидерландах, применение ингибиторов PCSK9 позволило достичь показателей ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л у 67,1% пациентов [26]. По данным одного из липидных центров Израиля, проведение комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 позволило достичь концентрации ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л у 50% пациентов [27]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт пациентов «НМИЦ терапии и профилактической медицины» г. Москва при добавлении к оптимальной гиполипидемической терапии ингибиторов PCSK9 уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль достигли

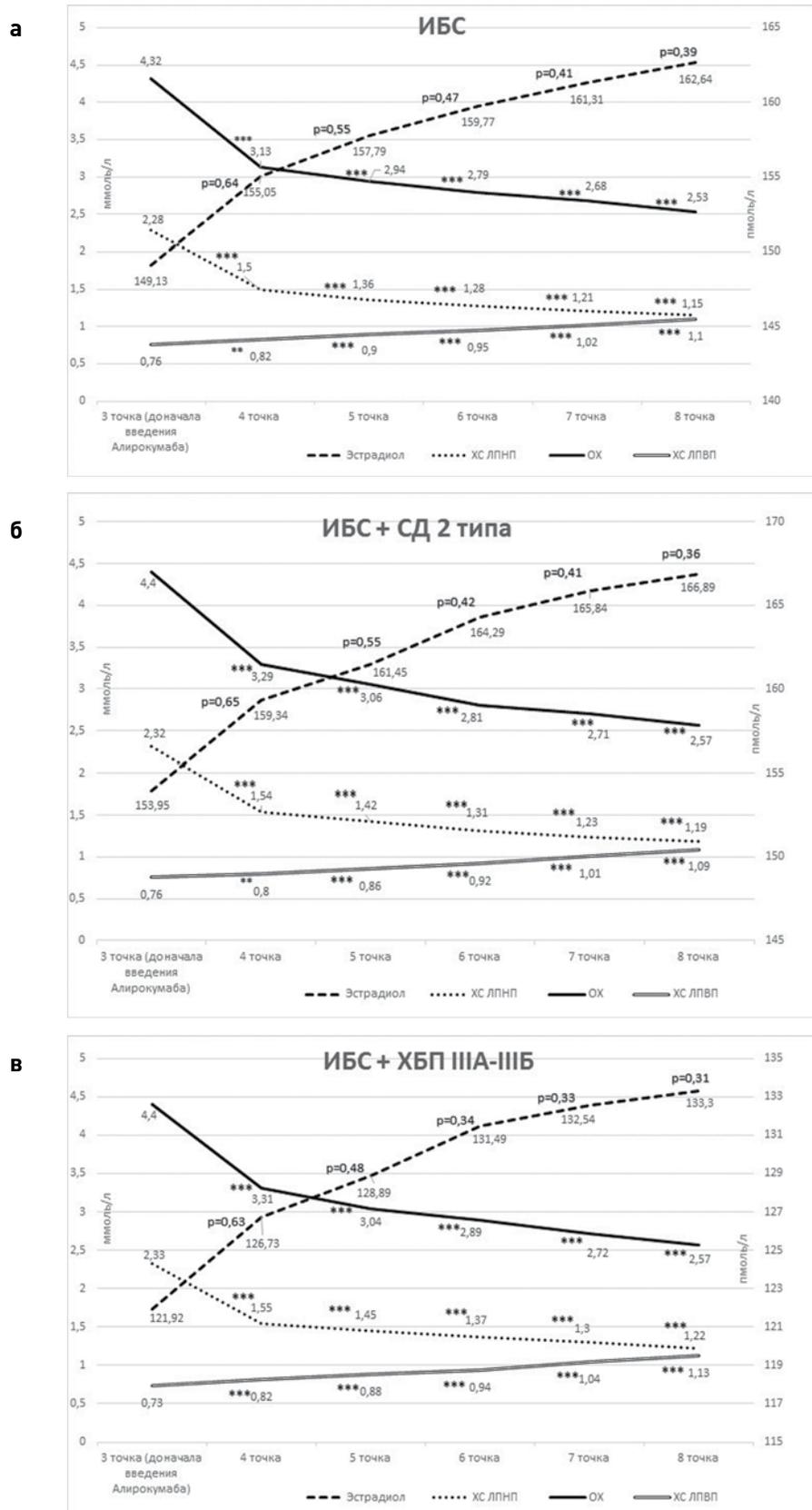


Рис. 1. Динамика изменения показателей липидного профиля и эстрадиола в процессе лечения алирокумабом на протяжении 12 месяцев: а — у пациентов с ИБС; б — у пациентов с ИБС в сочетании с СД-2; в — у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии.

Примечание. Уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; р — значимость отличий в показателях между 3 точкой и последующими (** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$)

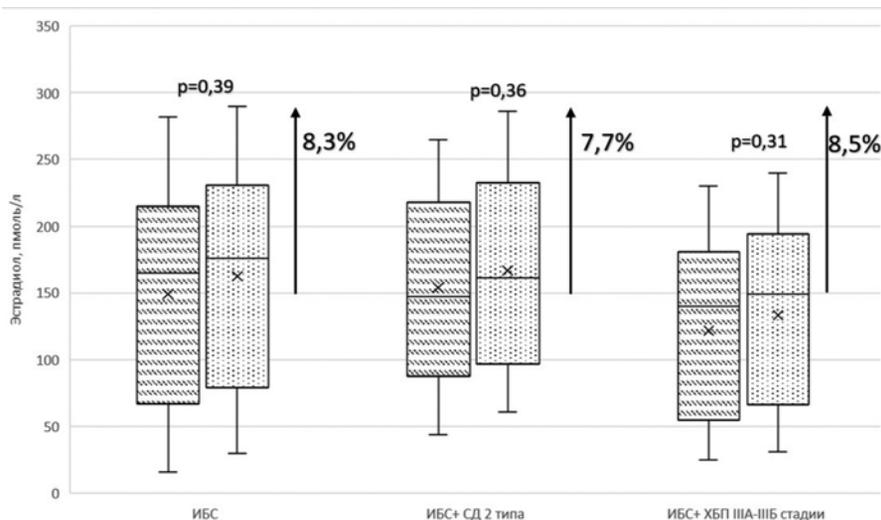


Рис. 2. Изменение уровня эстрадиола в исследуемых группах до начала и после окончания лечения алирокумабом.

Примечание. Уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; р — значимость отличий в показателях эстрадиола между началом и окончанием лечения алирокумабом

78,3%, < 1,4 ммоль/л — 57,7% пациентов [28], что значительно ниже полученных нами результатов и может быть связано с более высоким уровнем ХС ЛПНП у пациентов на этапе скрининга в вышеупомянутых исследованиях, в том числе, с семейной гиперхолестеринемией.

В ходе проведения нашего исследования, уровень ХС ЛПНП суммарно снизился на 73,9% в первой группе, на 74,2% во второй группе, на 73,5% в третьей группе, что не согласуется с данными иностранных источников. По результатам крупных многоцентровых исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [24, 25], суммарное снижение ХС ЛПНП достигло 85%, что выше полученных нами результатов, и, вероятнее всего, связано с более длительным применением ингибиторов PCSK9 (36 месяцев). По данным одного из липидных центров Франции, в результате проведения тройной гипوليцидемической терапии (статины+эзетимиб+ингибитор PCSK9), суммарный уровень ХС ЛПНП удалось снизить только на 66,3% от исходных значений [29], что ниже полученных нами результатов и может быть связано с включением в данное исследование пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

В проведенном нами исследовании отмечен хороший профиль переносимости статинов (16,7%) и низкая частота нежелательных реакций на фоне приема ингибиторов PCSK9 (5%). В других липидных центрах и по данным амбулаторной практики непереносимость статинов составляет 31,6–77,0% [27–28, 30–31], непереносимость ингибиторов PCSK9 10,0–15,5% [26, 27].

При оценке динамики изменения уровня эстрадиола плазмы крови после введения в лечение алирокумаба во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение данного показателя. В первой группе уровень эстрогенов повысился на 8,3% после 12-ти месяцев применения ингибиторов PCSK9, во второй группе на 7,7%, в третьей группе на 8,5% соответственно. Обращает на себя внимание высокая вариабельность данного показателя (от 21 до 282 пмоль/л), связанная с индивидуальными особенностями гормонального статуса пациентов.

Заключение

Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией у больных с очень высоким ССР наглядно демонстрирует наиболее выраженный лекарственный ответ в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний. У коморбидных пациентов (ИБС в сочетании с СД 2 типа и ХБП IIIA-III B стадии) отмечается более низкая фармакологическая эффективность алирокумаба. В то же время, во всех изучаемых группах более 90% участников исследования достигли целевых концентраций ХС ЛПНП.

Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови после начала терапии алирокумабом, вероятнее всего, связанное с повышением уровня ХС ЛПВП.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в рамках крупных клинических исследований.

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

Литература/ References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2980–2981. PMID: 33309174. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
2. Pinho-Gomes A. C., Azevedo L., Ahn J. M. et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:591–602.
3. Kuznetsov A.A., Mal G.S. Secondary prevention of coronary heart disease and PCSK9 inhibitors. *Therapy.* 2021; 2: 105–111. Russian (Кузнецов А.А., Маль Г.С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9. *Терапия.* 2021; 2: 105–111). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
5. Karim R., Mack W. J., Lobo R. A., et al. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Menopause.* 2005; 12: 366–373.
6. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16 (2): 203–204.
7. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. № 35. P.471–7.
8. Perk J., De B.G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012. № 33. P.1635–1701.
9. Beibalayeva A.M., Kudaev M.T., Gadzhieva T.A. Evaluation of the role of sex hormones in the development of myocardial infarction in postmenopausal women. *Modern science.* 2020; 4 (2): 68–71. Russian (Бейбалеева А.М., Кудяев М.Т., Гаджиева Т.А. Оценка роли половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у женщин в постменопаузе. *Современная наука.* 2020; 4 (2): 68–71). DOI 10.37882/2223-2966.2020.04-2.05
10. Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010; 17 (3): 456–61.
11. Neufeld I.V., Kuznetsova M.V., Zhirnyakov A.I. et al. The role of estrogens in the autonomic regulation of the cardiovascular system in menopause. *Pulse medical and pharmaceutical journal.* 2021; 23 (6): 167–173. Russian (Нейфельд И.В., Кузнецова М.В., Жирняков А.И. и др. Роль эстрогенов в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в менопаузе. *Медико-фармацевтический журнал пульс.* 2021; 23 (6): 167–173). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-167-173
12. Wang H., Li Y., Wang X. et al. Endogenous sex hormone levels and coronary heart disease risk in postmenopausal women: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017. Vol. 24. № 6. P. 600–611. DOI 10.1177/2047487317693133
13. Guo C. L., Zhao G. A., Lin. F. et al. Estradiol promotes autophagy through the pten/akt signaling pathway to participate in coronary artery disease. *Chinese Journal of New Drugs.* 2019. Vol. 28. № 19. P. 2380–2386.
14. Harman S.M., Vittinghoff E., Brinton E.A., et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124 (3): 199–205.
15. Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 49–57.
16. Wagner J., Clarkson T., StClair R. et al. Estrogen and progesterone therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest.* 1991; (88): 1995–2002.
17. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
18. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–48. doi: 10.1177/2047487315569401
19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ455
20. Kuznetsov A.A., Mal. G. S. Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors

- 32 Кузнецов А. А. и др.
Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32
-

- in the achievement of atherogenic lipoproteins target values. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022; 2 (7): 14–21. Russian [Кузнецов А.А., Маль Г.С. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани*. 2022; 2 (7): 14–21]. doi:10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21
21. Lakoski S. G., Lagace T. A., Cohen J. C., Horton J. D., Hobbs H. H. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; (94): 2537–2543.
22. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O’Loughlin J., Levy E., Davignon J., Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2009; (55): 1637–1645.
23. Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; (32):810–814
24. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376 (18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
25. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Jukema J.W., Lecorps G., Mahaffey K.W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M.T., Sasiela W.J., Tamby J.F., Tricoci P., White H.D., Zeiher A.M.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
26. Stoekenbroek R.M., Hartgers M.L., Rutte R., et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis*. 2018; (270): 205–210. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.027
27. Zafrir B., Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovascular Therapeutics*. 2018;36(5):e12439. doi:10.1111/1755-5922.12439
28. Blokhina A.V., Ershova A.I., Limonova A.S., et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: experience of a specialized lipid center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6): 808–815. Russian [Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С. и др. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6): 808–815]. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-01
29. Matta A, Bongard V, Bouisset F, et al. Real-World Efficacy of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients Referred for Lipoprotein Apheresis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e928784–1. doi:10.12659/MSM.928784
30. Rane P.B., Patel J., Harrison D. J., et al. Patient Characteristics and Real-World Treatment Patterns Among Early Users of PCSK9 Inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(2):103–8. doi:10.1007/s40256-017-0246-z
31. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–66. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057

Антиоксидантные свойства аторвастатина у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Белая О. Л.¹, Бондар К. Ю.², Теблов К. И.¹, Маркова Л. И.¹, Куроптева З. В.³, Терещенко О. И.¹, Рюмина К. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия.

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

³ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Бондар Ксения Юрьевна, канд. мед. наук, врач-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0146-2050

Теблов Константин Иналович, д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-7698-5411

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

Куроптева Зоя Вениаминовна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-0195-5645

Терещенко Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-8718-4281

Рюмина Кристина Анатольевна, клин. ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 00000002-2334-475X

Цель исследования — оценить влияние аторвастатина на активность тканевых, плазменных антиоксидантных ферментов и функцию эндотелия у больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы. Обследовано 122 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 20 условно здоровых пациентов. Общепринятыми методами в плазме крови определяли: содержание липидов, продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) — диеновых конъюгатов

(ДК) и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), тканевых антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, активность антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин (АОС ЦП/ТФ) в плазме крови — методом электронного парамагнитного резонанса. Эндотелиальную функцию изучали ультразвуковым методом с оценкой эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методике D. Celermajer et al.

Результаты. У больных со стабильной ИБС с дислипидемией (ДЛП) выявлена интенсификация процессов ПОЛ в виде увеличения содержания ДК на 77 %, ТБК-РП на 58 % и нарушения ферментативной регуляции метаболизма активных форм кислорода (АФК): снижение активности АОС ЦП/ТФ на 33 %, СОД на 25 % и ГП на 39 % по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. На фоне приема аторвастатина в дозе 20–40 мг/сут в течение 6 месяцев в комплексной кардиальной терапии уровень СОД достоверно увеличился на 16 %, ГП — на 60 %, активность АОС ЦП/ТФ — на 12,5 %, уровень ДК снизился на 40 %, а ТБК-РП — на 32 %, ЭЗВД улучшилась на 36 %.

Заключение. Аторвастатин в комплексной кардиальной терапии у 90 % больных со стабильной ИБС с проявлениями оксидативного стресса обладает антиоксидантной и антиперекисной активностью, улучшает эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: аторвастатин, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, антиоксидантная защита, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.04.2022

Принята: 15.06.2022



Для цитирования: Белая О.Л., Бондар К.Ю., Теблов К.И., Маркова Л.И., Куроптева З.В., Терещенко О.И., Рюмина К.А. Антиоксидантные свойства аторвастатина у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10(35): 33-40. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-33-40

Antioxidant effects of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease

Belaya O. L.¹, Bondar K. Yu.², Tebloev K. I.¹, Markova L. I.¹, Kuropteva Z. V.³, Tereshchenko O. I.¹, Ryumina K. A.¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, the Department of Internal Medicine № 2 of the medical faculty, Moscow, Russia.

² City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

³ Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

AUTHORS

Olga L. Belova*, M.D., doctor of medicine, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-5256-3580

Ksenia Yu. Bondar, M.D., Ph.D., doctor of internal medicine of the City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0146-2050

Konstantin I. Tebloev, M.D., doctor of medicine, head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-7698-5411

Ludmila I. Markova, M.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3396-9235

Zoya V. Kuropteva, doctor of biological sciences, leading researcher of the Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-0195-5645

Olga I. Tereshchenko, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-8718-4281

Kristina A. Ryumina, M.D., clinical resident of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 00000002-2334-475X

Abstract

Objective. To assess the effect of atorvastatin on antioxidant enzyme activities in blood plasma and tissues in patients with stable coronary artery disease and postinfarction atherosclerosis.

Materials and methods. The study included 122 patients with coronary artery disease (CAD) and 20 healthy controls. The following blood plasma parameters were assessed by generally accepted measurement tools: lipid profile, lipid peroxidation (LPO) products — diene conjugates (DC), thiobarbituric acid reaction products (TBA-RP), enzymatic antioxidant glutathione peroxidase (GP), erythrocyte superoxide dismutase (SOD), plasma activity of the antioxidant ceruloplasmin/transferrin system (AOS CP/TF) — by the electron paramagnetic resonance method. Endothelial function was investigated by ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation (EDFMD) by the D. Celermajer et al. method.

Results. Patients with stable CAD and dyslipidemia showed the intensification of LPO processes, therefore, DC increased by 77 %, TBA-RP — by 58 %, and the impairment of enzyme regulation of reactive oxygen species (ROS): the decrease of AOS CP/TF by 33 %, SOD by 25 % and GP by 39 % compared with the control group. After the prescription of 20–40 mg of atorvastatin per day for 6 months in

combination with complex cardiovascular therapy, the level of SOD increased by 16 %, GP — by 60 %, the activity of AOS CP/TF — by 12,5 %, the level of DC decreased by 40 %, TBA-RP — by 32 %, EDFMD improved by 36 %.

Conclusion. Atorvastatin in combination with complex cardiovascular pharmacotherapy has antioxidant and antiperoxide activity and improves endothelial function in patients with stable CAD with manifestations of oxidative stress.

Keywords: atorvastatin, coronary artery disease, dyslipidemia, antioxidant protection, endothelial dysfunction.

Conflict of interest: none declared.

Received: 12.04.2022

Accepted: 15.06.2022

For citation:

Belaya O.L., Bondar K.Yu., Tebloev K.I., Markova L.I., Kuropteva Z.V., Tereshchenko O.I., Ryumina K.A. Antioxidant effects of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(35): 33-40. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-33-40

Список сокращений

АБ — атеросклеротическая бляшка
АОА — антиоксидантная активность
АОЗ — антиоксидантная защита
АОС — антиоксидантная система
АФК — активные формы кислорода
ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктаза
ГП — глутатионпероксидаза
ДК — диеновые конъюгаты
ДЛП — дислипидемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ОХС — общий холестерин
ПОЛ — перекисное окисление липидов

СОД — супероксиддисмутаза
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТБК-РП — продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦП/ТФ — церулоплазмин/трансферрин
ЭЗВД — эндотелиально-зависимая вазодилатация
eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота

Введение

Общепризнанно, что дислипидемия (ДЛП) — один из главных факторов (ФР) развития атеросклероза и ИБС. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) играет важную роль в патогенезе атеросклероза, а окислительная модификация ЛПНП, возникающая под действием свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), усугубляет дисфункцию и повреждение эндотелия, имеющиеся при ИБС, способствуя возникновению и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ).

Многочисленными исследованиями было показано, что снижение уровня атерогенных липидов, прежде всего ХС ЛПНП, с помощью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — статинов прямо коррелирует со снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [1]. Наряду с антигиперлипидемическим эффектом, статины обладают и плейотропными, липид-независимыми действиями на все типы сосудистых клеток и лейкоциты [2]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из медиа к интима в процессе формиро-

вания АБ [3], повышая активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [2, 4], обладают антиокислительными свойствами, активируют NO, уменьшая выработку АТ1-рецепторов [5]. Статины уменьшают: активность субъединиц НАД(Ф)Н-оксидазы, процессы воспаления, экспрессию молекул адгезии и активность миграции макрофагов [6], образование металлопротеиназ и тканевого фактора [7].

Известно, что при ИБС усиливаются проявления окислительного стресса [8]. С течением болезни происходит разбалансировка в системе перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ), поэтому изучение состояния эндогенной антиоксидантной защиты и антиоксидантных свойств препаратов, используемых в кардиологии, продолжает оставаться актуальным. Наряду с тканевыми антиоксидантными ферментами плазменная антиоксидантная система (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) также инактивирует процессы ПОЛ. Сущность ее работы заключается в том, что, окисляя ионы Fe^{2+} до Fe^{3+} , ЦП способствует включению их в апотрансферрин. В результате этой реакции из плазмы крови удаляются непосредственные индукторы ПОЛ — ионы токсического Fe^{2+} . Тем самым, предотвращается образование супероксиданион-радикалов, регенерирующихся в процессе неферментативного окисления ионов Fe^{2+} .

В литературе описываются противоречивые данные об антиоксидантных свойствах статинов [10], однако получение более разносторонних сведений о роли их в коррекции проявлений окислительного стресса и влиянии на активность основной плазменной АОС ЦП/ТФ у больных ИБС остается актуальным и научно-обоснованным. Изучение особенностей лечения статинами, касающихся разных звеньев патогенеза атеросклероза, таких как эндотелиальная дисфункция, состояние липидного обмена, окислительный стресс, метаболизм NO, АОЗ, позволит расширить представления о механизмах действия, эффективности и безопасности статинов с целью уменьшения риска неблагоприятных исходов атеросклеротического процесса.

Цель исследования — изучение роли аторвастатина в коррекции проявлений оксидативного стресса и дисфункции эндотелия у больных ИБС с ДЛП.

Материал и методы

В исследование включено 122 больных с ИБС: стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) и постинфарктным кардиосклерозом с ДЛП IIa и IIб типа по классификации ВОЗ (65 мужчин

и 57 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет, средний возраст — $58,3 \pm 7,9$ года, давших информированное согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания ИБС составила $5,1 \pm 2,6$ лет. В контрольную группу для уточнения норм изучаемых показателей включено 20 условно здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 36 до 67 лет, средний возраст — $46,8 \pm 6,7$ года.

В исследование не включались лица, в течение последнего года принимавшие антигиперлипидемические и антиоксидантные средства, перенесшие инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до исследования, с недостаточностью кровообращения IIб–III стадии по Стражеско-Василенко, со вторичными гиперлипидемиями, диспротеинемией, обострением хронических заболеваний внутренних органов, с патологией кроветворных органов, злокачественными новообразованиями. Критерий исключения — развитие острого или обострение хронического заболевания, требующего назначения новых лекарственных препаратов, отказ больного от продолжения исследования. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом МГМСУ 15.12.2009 г. (протокол № 4).

Обследуемые больные получали диету № 10, рекомендованную Институтом Питания РАМН и базисную терапию в виде β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция и антиагрегантов по показаниям, прошли клинико-лабораторное, биохимическое и инструментальное обследование для установления диагноза ИБС и выявления критериев исключения.

Для изучения влияния аторвастатина в комплексной кардиальной терапии на активность антиоксидантных ферментов и процессы ПОЛ из 122 больных с ИБС было сформировано две группы. В 1-ю группу включено 102 больных с ИБС (средний возраст — $57,8 \pm 8,1$ года), получавших аторвастатин в суточной дозе 20–40 мг, во 2-ю (группу сравнения) — 20 больных с ИБС (средний возраст — $60,7 \pm 7,2$ лет), получавших только традиционную кардиальную терапию ввиду их отказа от приема статинов. Больные с ИБС обеих групп до начала терапии были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения ИБС, лабораторным данным, что позволило считать их репрезентативными для определения эффективности лечения (табл. 1).

Определение общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось общепринятыми методами. Содержание первичных продуктов ПОЛ-ДК изучалось по методу Iatamoto J. и определялось спек-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и условно здоровых лиц

Признак	1-я группа (n=102)	2-я группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Возраст, годы	57,8 ± 8,1	60,7 ± 7,2	46,8±6,7
Мужчины/женщины	52/50	13/7	10/10
Длительность заболевания ИБС, лет	5,1 ± 2,7	5,3 ± 2,8	—
Стенокардия II ФК	21(20%)	4 (20%)	—
Стенокардия III ФК	33 (32%)	7 (35%)	—
Артериальная гипертензия	83 (81%)	16 (80%)	—
ХСН I-IIa	54(53%)	11 (55%)	—
Курение	23 (22%)	5 (25%)	5 (25%)
Отягощенная по ССЗ наследственность	61 (60%)	11 (55%)	14 (70%)
Избыточный вес	10 (10%)	2 (10%)	1 (5%)

трофотометрически по оптической плотности при 232 нм, вторичных ТБК-РП по методу Asakawa T., Matsushita S. в модификации Л.Н. Шишкиной с добавлением в среду инкубации 10 мкл 0,01% спиртового раствора ионола. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования реакции восстановления нитротетразолия синего супероксидным анионрадикалом, генерируемым при окислении ксантина ксантиноксидазой при 560 нм на спектрофотометре «Hitachi-557» по методу Beauchamp C., Fridovich I. Активность ГП определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по окислению NADPH с гидроперекисью трет-бутила в качестве субстрата по методу Ланкина В. З., Гуревича С. М.

Антиоксидантная активность (АОА) АОС ЦП/ТФ в плазме крови измерялась методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Эндотелиальную функцию изучали ультразвуковым методом в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по методике Celermajer D. et al. (1992).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 10». Количественные переменные, в предположении их нормального распределения, сравнивались с помощью критерия Стьюдента для двух независимых групп и с помощью парного критерия Стьюдента для сравнения изучаемых показателей до и после терапии.

Результаты

При сравнительном изучении состава липидов, процессов ПОЛ, тканевой и плазменной АОЗ больных ИБС и пациентов контрольной группы выявлены достоверные различия (табл. 2).

У подавляющего большинства пациентов с ИБС по сравнению с контролем было отмечено выра-

женное снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД (на 61%) и ГП (на 80%) в эритроцитах. О значительном дисбалансе в системе эритроцитарных антиоксидантных ферментов в сторону окислительного стресса у больных с ИБС говорит повышение коэффициента СОД/ГП в данной группе пациентов.

Изменение амплитуды ЭПР-сигналов ЦП и ТФ показывает динамику их парамагнитных свойств и присущей им активности. АОА АОС ЦП/ТФ была ниже таковой в контрольной группе у 76% больных с ИБС.

Таким образом, лабораторное обследование больных ИБС выявило у них ДЛП, сопровождающуюся интенсификацией процессов ПОЛ в виде увеличения содержания ДК на 77%, а ТБК-РП на 58% и нарушения ферментативной регуляции метаболизма АФК: снижение активности АОС ЦП/ТФ

Таблица 2

Лабораторные показатели у обследованных больных ИБС и пациентов контрольной группы (M±sd)

Исследуемые показатели	Больные ИБС (n=122)	Контрольная группа (n=20)
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	5,3±0,9*
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,3	1,4±0,4 *
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,9	3,0±0,8*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,15	1,3±0,2*
АСТ, ед/л	22,6±8,5	19,6±5,1
АЛТ, ед/л	24,6±7,9	20,4±4,4*
Диеновые коньюгаты, нмоль/мл	24,8 ± 5,1	14,0±2,7*
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19 ± 0,04	0,12±0,04*
СОД, ед/мл	1772±523	2337±123*
ГП, ед/мл	19,3 ± 6,7	31,4±3,3*
СОД/ГП	92	74*
ЦП, усл.ед.	77,4±17,6	123,9±19,4*
ЦП/ТФ	0,8±0,1	1,2±0,3*

Примечание. * — различия между всеми показателями больных ИБС и лиц контрольной группы достоверны при p<0,001.

Клинико-лабораторные показатели до и после 6 месяцев лечения у больных ИБС (M±sd)

Изучаемые показатели	1-я группа (n=102)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	6 мес. лечения	До лечения	6 мес. лечения
ОХС, ммоль/л	6,3±0,9	4,3±0,5**	6,5±0,8	6,1±0,7***
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6±0,9	2,4±0,5**	4,7±0,8	4,2±0,8***
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,2	1,14±0,1**	1,03±0,15	1,07±0,13
ТГ, ммоль/л	1,7±0,4	1,5±0,2**	1,6±0,3	1,5±0,3
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19±0,04	0,13±0,02**	0,21±0,04	0,23±0,04**
ДК, нмоль/мл	24,5±5,0	14,8±3,0**	26,3±4,9	28,7±4,4**
СОД, ед/мл	1805±507	2101±414**	1605±583	1570±488**
ГП, ед/мл	19,7±6,9	31,5±6,5**	17,3±5,5	14,3±3,3**
ЦП плазмы, усл. ед.	78,3±18	92,9±16**	73,0±17,2	72,0±15,5**
ЦП/ТФ плазмы	0,8±0,1	0,9±0,1**	0,79±0,1	0,75±0,1***
АСТ, ед/л	21,9±8,2	24,5±8,7	26,1±9,3	23,8±6,1
АЛТ, ед/л	24,9±7,8	29,3±9,8*	23,5±8,6	19,7±5,5*
ЭЗВД, Δ%	7,3±3,9	9,9±2,3*	7,2±4,0	8,3±3,6

Примечание. Различия показателей после лечения достоверно отличаются от таковых до лечения при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. Межгрупповые различия достоверны при * — $p < 0,0001$, ** — $p < 0,001$

на 33%, СОД на 25% и ГП на 39% по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы.

Аторвастатин в результате 6-месячного применения в комплексной терапии подавляющего большинства обследованных больных ИБС с ДЛП продемонстрировал антигиперлипидемическую, антиперекисную и антиоксидантную эффективность (табл. 3).

После 3-х месяцев лечения аторвастатином целевые уровни атерогенных липидов были достигнуты у 56% пациентов 1-й группы, что потребовало увеличения дозы препарата до 40 мг/сут у остальных 44% больных. Препарат переносился пациентами хорошо. У 5% больных в первую неделю лечения возникали диспептические явления, которые прошли самостоятельно. После 6-ти месяцев лечения в 1-й группе целевые уровни ОХС были достигнуты у 83 (81%) больных, ХС ЛПНП у 75 (74%) больных, во 2-й группе — ни у одного больного, что соответствует результатам многоцентровых исследований по изучению гиполлипидемического действия статинов. В дальнейшем необходимая коррекция антигиперлипидемической терапии проводилась в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями.

Аторвастатин в составе комплексной терапии ИБС у 91% больных 1-й группы уменьшил выраженность процессов ПОЛ и способствовал повышению активности АОЗ. Активность СОД возросла за 6 месяцев лечения на 16%, ГП — на 60%, АОС ЦП/ТФ — на 12,5%. Уровень ДК снизился на 40%, а ТБК-РП — на 32%. После 6-ти месяцев лечения появились межгрупповые различия в составе

липидов, продуктов ПОЛ, активности тканевых и плазменных антиоксидантных ферментов между группами больных с ИБС, получавших и не получавших аторвастатин (см. табл. 3). АСТ и АЛТ в обеих группах до и после лечения находились в пределах референсных значений.

Наряду с улучшением показателей ПОЛ-АОЗ, по результатам лечения в группах больных ИБС улучшилась функция эндотелия (см. табл. 3), причем изменения носили статистически достоверный характер в 1-й группе больных с ИБС, получавших аторвастатин.

Обсуждение

Благоприятное действие статинов на параметры ПОЛ-АОЗ объясняется влиянием на ряд ключевых ферментов, ответственных за синтез и обезвреживание АФК, в частности, eNOS, НАД(Ф)Н-оксидазу [2]. Раннее антиоксидантное действие статинов и их способность восстанавливать биологическую активность NO доказаны рядом исследований. Препараты способствовали повышению активности сосудистой eNOS, уменьшению продукции АФК в сосудах, тем самым улучшению эндотелиальной функции [2–5]. Было показано, что антиоксидантный эффект статинов тесно связан с противовоспалительной, обусловленной стимуляцией сигнального фактора транскрипции Lung-Kruppel-like factor 2 (LKLK/KLF2), вследствие чего повышается активность eNOS, тромбомодулина, антикоагулянтные свойства протеина С, уменьшаются способствующие воспалению и тромбогенезу воздействия экспрессии генов молекул адгезии-1 (VCAM-1) и ингибитора активатора

плазминогена-1 (PAI-1) [6, 10]. В литературе имеются немногочисленные клинические данные о влиянии статинов на параметры окислительного стресса при ИБС. Так, аторвастатин и розувастатин в дозе 80 мг и 40 мг/сут соответственно, у 70 больных с инфарктом миокарда в течение 4-х недель способствовал достоверному снижению ХС ЛПНП, нормализации общего антиоксидантного статуса и индекса окислительного стресса.

В исследовании, проведенном в Македонии, из 40 пациентов с ДЛП, получавших розувастатин в дозе 20 мг/сут, 67% пациентов показали более низкую восприимчивость ЛПНП к окислению после лечения розувастатином ($p=0,03$), а 53% пациентов — более высокую антиоксидантную способность ЛПВП после лечения, но без статистической значимости ($p=0,07$). Повышение антиоксидантного потенциала ЛПВП при лечении розувастатином было более вероятным у мужчин ($OR=9,350$; $p=0,010$) [12]. Аторвастатин в комплексной терапии ДЛП способствовал повышению активности антиоксидантных ферментов СОД, каталазы и ЦП, хотя изменения носили недостоверный характер [13].

Уменьшение окислительного стресса и восстановление биологической активности NO — ключевые механизмы благоприятных эффектов статинов на эндотелиальную дисфункцию. Улучшение ЭЗВД в группе больных, получавших аторвастатин, объясняется не только их антигиперлипидемическим действием, но и свойством уменьшать выработку прооксидантных ферментных систем и стимулировать синтез интермедиаторов и ферментов, участвующих в обезвреживании АФК и свободных радикалов, обладающих и антиоксидантными свойствами [2].

Литература/References

1. Toth P. P., Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>
2. Oesterle A., Laufs U., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>
3. Almeida S. O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019; Nov;29(8):451–455. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.001>
4. Oesterle A., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins — from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):222–232. doi: 10.2174/1570161116666180817155058
5. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C. G. et al. The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
6. Geovanini G. R., Libby P. Clin. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Sci (Lond).* 2018;132(12):1243–52. <https://doi.org/10.1042/cs20180306>
7. Olejarz W., Lacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3946. <https://doi.org/10.3390/ijms21113946>
8. Kattoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
9. Liu A., Wu Q., Guo J., Ares I., Rodríguez J. L. et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* 2019;195:54–84. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.004>

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что аторвастатин, обладая антиперекисными и антиоксидантными свойствами, осуществляет защитный эффект, снижая содержание продуктов ПОЛ, вероятно, вследствие инактивации липидных радикалов, а также индуцируя увеличение активности тканевых и плазменных антиоксидантных ферментов у больных ИБС с ДЛП, что сопровождается улучшением функции эндотелия.

Заключение

Аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут, применяемый в течение 6-ти месяцев в комплексной кардиальной терапии, обладает антиоксидантной и антиперекисной активностью у 90% обследованных больных с ИБС. Комбинированная кардиальная терапия, включающая аторвастатин в вышеуказанных дозах, наряду с достижением целевых уровней атерогенных липидов у больных с ИБС с нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ, способствует коррекции антиоксидантного статуса и достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции. Это исследование предполагает необходимость комплексного подхода при изучении состава липидов и проявлений окислительного стресса у лиц с ССЗ. Полученные данные о плейотропных свойствах аторвастатина позволят расширить показания к его профилактическому применению, рассматривая его в качестве средства, уменьшающего риск неблагоприятных прогнозов независимо от содержания в плазме крови атерогенных липидов.

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

10. Niedzielski M., Broncel M., Gorzelak-Pabiś P., Woźniak E. New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110388. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110388
11. Kilit C., Koçak F.E., Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017 Apr;45(3):235–243. doi: 10.5543/tkda.2017.22792
12. Vavlukis A., Vavlukis M., Mladenovska K., Dimovski A., Muñoz-García N., de Santisteban Villaplana V., Padro T., Badimon L. Antioxidative Effects of Rosuvastatin in Low-to-Moderate Cardiovascular Risk Subjects *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022 Apr 22;43(1):65–75. doi: 10.2478/prilozi-2022-0007
13. Dzugkoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugkoeva F.S. Effects of lipid-lowering therapy on the level of redox activity of cells in patients with IHD. *J. of New Medical Technologies.* 2020;27(3):60–63. Russian (Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-восстановительной активности клеток у больных ИБС. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020;27(3):60–63). doi: 10.24411/1609-2163-2020-16696

Возникновение инфаркта миокарда после перенесенной короновирусной инфекции. Клинический случай

Воробьева О. В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия. ORCID 0000-0003-3259-3691

SARS-COV-2 вызвал одну из самых массовых пандемий в современном мире. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются в 30–45% случаев и наряду с дыхательной недостаточностью являются причиной летальных исходов у 65% пациентов с неблагоприятным течением болезни.

В статье представлен клинический случай, который демонстрирует, как у пациентки, входящей в группу особого риска (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) после повторного заражения COVID-19, возник инфаркт миокарда с остановкой кровообращения, причиной которой стало развитие сердечно-легочной недостаточности. Пациентка находилась на стационарном лечении с диагнозом: Острый инфаркт миокарда. Новая короновирусная инфекция тяжелого течения. Осложнения основного заболевания: Двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия левого желудочка. Прослеживается последовательность изменений не только в сосудах, но и в органах с развитием острого

инфаркта после повторного инфицирования SARS-COV-2. В связи с этим, пациенты с сопутствующими заболеваниями такими как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь должны находиться под длительным наблюдением у специалистов после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, пневмосклероз легких, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 04.05.2022

Принята: 11.07.2022



Для цитирования: Воробьева О.В. Возникновение инфаркта миокарда после перенесенной короновирусной инфекции. Клинический случай. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(35): 41-48. DOI 10.24412/2311-1623-2022-35-41-47

The clinical case of myocardial infarction after COVID-19 infection

Vorobieva O. V.

Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia.

AUTHOR

Olga V. Vorobieva, M.D., Ph.D., docent of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine

SARS-COV-2 has caused one of the largest pandemics by now. Cardiovascular complications occur in 30–45% of cases and, along with respiratory failure, are the cause of death in 65% of patients with unfavorable disease course. This article presents clinical case that demonstrates patient with comorbid diseases (coronary artery disease, arterial hypertension) after COVID-19 reinfection who developed myocardial infarction with cardiac arrest that was caused by cardiopulmonary insufficiency.

The patient was admitted with the diagnosis of acute myocardial infarction along with severe novel coronavirus infection. Complications of the main disease: bilateral diffuse COVID-associated pneumonitis, alveolitis. Concomitant diseases: arterial hypertension, stage III, left ventricular hypertrophy.

The case demonstrates the sequence of changes not only in vessels, but also in body organs with the development

of acute myocardial infarction after SARS-COV-2 reinfection and emphasizes the need for long-term observation after the infection in patients with comorbidities such as coronary artery disease and arterial hypertension.

Key words: COVID-19, pulmonary fibrosis, myocardial infarction.

Conflict of interest: none declared.

Received: 04.05.2022

Accepted: 11.07.2022

For citation:

Vorobieva O.V. The clinical case of myocardial infarction after COVID-19 infection. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022; 10(35):. 41-45. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-41-47

Список сокращений

АД — артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КП — коэффициент позитивности
КТ — компьютерная томография

ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Глобальное распространение COVID-19 стало одной из основных проблем здравоохранения в мире [1]. В 50% случаев характеризуется тяжелым и очень тяжелым течением, что сопровождается пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), многочисленными органными дисфункциями [1–5]. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются в 30–45% случаев и, наряду с дыхательной недостаточностью, являются причиной летальных исходов у 65% пациентов с неблагоприятным течением болезни. Поражение сердца является следствием ишемических/неишемических причин и проявляется повышением уровней тропонина и натрийуретических пептидов В типа, что связано с увеличением риска развития ОРДС, желудочковых тахикардий, инфарктов, острого повреждения почек и коагулопатии. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями, повышающими как риск тяжелого течения COVID-19, так и летального исхода при повторном инфицировании [3, 4]. Однако в литературе не описаны изменения в органах после перенесенной инфекции и повторном заражении вирусом SARS-CoV-2.

Клинический случай. Больная Т. А., 65 лет находилась на стационарном лечении в бюджетном учреждении «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики с диагнозом: инфаркт миокарда. Новая коронавирусная инфекция тяжелого течения, подтвержденная (определение антител класса G (JgG) и M (JgM) к коронавирусной инфекции (SARS COV-2): JgG положительно, коэффициент позитивности (КП) — 15,7 и JgM: положительно, КП — 7,4). Осложнения основного заболевания: двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, гипертрофия левого желудочка. Целевое АД — 130–139/80 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что повышение АД пациентка отмечает около 15 лет, принимает гипотензивные средства. Находится на диспансерном наблюдении по поводу ИБС. Два месяца назад перенесла двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит. Лечилась самостоятельно, принимала антибактериальные, отхаркивающие средства, что не принесло видимого улучшения. Обратилась за медицинской помощью: при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки был выявлен двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, с поражением 75% паренхимы легких, зонами уплотнения по типу «матового стекла», ПЦР на COVID-19 был положительный, пролечилась в инфекционном отделении с положительной динамикой. Затем, была выписана с двумя отрицательными мазками на коронавирус. Далее лечилась амбулаторно.

Последнее ухудшение состояния отмечала неделю назад, когда возникли жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, слабость. Внезапно появились давящие боли в груди, распространившиеся по всей поверхности грудной клетки, — вызвала бригаду скорой медицинской помощи. По данным ЭКГ: ритм синусовый, подъем сегмента ST в отведениях AV-I, V2–5, реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях — II, III, AVF.

При объективном исследовании при поступлении в стационар: общее состояние — тяжелое. Кожные покровы: бледные с цианотичным оттенком, выявлялись отеки на нижних конечностях. Температура — 37,1 °С.

Неврологический статус. В сознании, контакту доступна ограниченно в силу когнитивных нарушений. Движения в конечностях ограничены. Чувствительность не нарушена. Зрачки: d=s=4 мм, фотореакция: живая. Тип телосложения: гиперстенический. Вес=84 кг.

Органы дыхания. При пальпации грудной клетки болезненность не определяется. При аускультации дыхание проводится симметрично, жесткое, справа и в нижних отделах ослаблено, хрипов нет, ЧДД — 66/мин, SaO₂—47%.

Сердечно-сосудистая система. Тоны сердца приглушены, глухие; ЧСС — 111 уд/мин. Пульс на *arteria radialis* определяется, удовлетворительного наполнения напряжения, АД — 160/80 мм рт.ст.

Пищеварительная система. Язык сухой, у корня обложен «грязным» налетом. Живот при паль-

пации мягкий, симметричный, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Мочеполовая система без особенностей, диурез адекватный.

Было начато лечение, которое включало антиаритмические средства, β-адреноблокаторы, тромболитики, нитраты. Была проведена коронароангиография: трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла с поражением ствола левой коронарной артерии.

КТ легких: выявлялись признаки организующейся пневмонии, признаки застоя в сосудах малого круга кровообращения. Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», консолидация в сочетании с ретикулярными изменениями, значительное распространение объема поражения легких — 75%.

ЭКГ в динамике — появление подъема сегмента ST V2–4, затем распространение на нижнюю стенку: подъем сегмента ST в отведениях — III, II, AVF S1–4-циркулярное поражение. Тропонин — 14 нг/мл.

Проведенные обследования: в анализах крови прогрессировали признаки воспаления (лейкоцитоз — 35,5×10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы — 84,6%), тромботической микроангиопатии; рост лактатдегидрогеназы (ЛДГ) практически в 2 раза. Отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 95 мг/л, ферритина, содержание пресепсина соответствовало среднему риску развития системного воспаления (487 пг/мл); выявлялась высокая склонность к микротромбообразованию (повышение показателей D-димера, ЛДГ).

Отмечалась гипоперфузия с появлением в анализах кислотно-основного состояния — метаболического (6 ммоль/л) лактацидоза (рН — 7,20, BE — 16 ммоль/л); — прогрессирование дыхательной недостаточности — снижение уровня SatO₂ до 46% (по пульсоксиметру) при дыхании атмосферным воздухом, появление тахипноэ до 36/мин.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось и была констатирована смерть.

При патологоанатомическом исследовании выявлялась двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония с участками карнификации. Легкие неравномерно уплотнены, больше в задних отделах; тяжелые, безвоздушные, кусочки легочной ткани тонут в воде; на разрезах красные, при надавливании с поверхности разрезов стекает красноватая жидкость в повышенном количестве. Гистологически: имеются обширные участки пневмосклероза легочной ткани с множеством полнокровных сосудов с выраженным периваскулярным

склерозом (рис. 1). Межалвеолярные перегородки неравномерно утолщены, в местах утолщения — круглоклеточная инфильтрация. Отмечалось выраженное полнокровие межалвеолярных перегородок. Альвеолы, в большей части в состоянии дистелектаза, в просвете — десквамированные альвеолоциты и макрофаги, на стенках альвеол гомогенные розовые массы в виде «полулуний» по типу гиалиновых мембран, тромб в сосуде (рис. 2, 3). Стенки бронхов в разной мере склеротически утолщены, рыхло инфильтрированы лимфоидными элементами, в просвете фибриновые массы.

Выявлялся острый трансмуральный инфаркт миокарда (ИМ) задней стенки ЛЖ. Макроскопически: на задней стенке ЛЖ имелся участок темно-красного цвета размерами до 4,7×4,5×1,7 см.

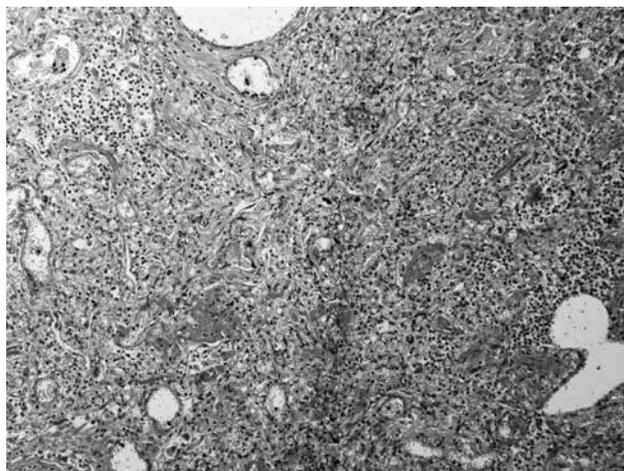


Рис. 1. Микроскопическая картина участков пневмофиброза (1), организации с полнокровием сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, ×900

Сердце плотное, размерами 13×10×8 см, в полостях смешанные свертки крови. Толщина стенки правого желудочка—0,3 см, левого—1,7 см. Гистологически: выраженный отек интерстиция, мышечные волокна неравномерно фрагментированы, кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, отмечалось мелкосетчатое разрастание соединительной ткани. Имелись участки гомогенизации мышечных волокон с утратой ядер и поперечной исчерченности, с мелкими кровоизлияниями и слабо выраженной перифокальной нейтрофильной инфильтрацией (рис. 4), выявлялись участки аутолиза в некротической зоне (рис. 5). Коронарные артерии с плотными неравномерно утолщенными стенками, просвет на поперечных разрезах сужен за счет атеросклеротических бля-

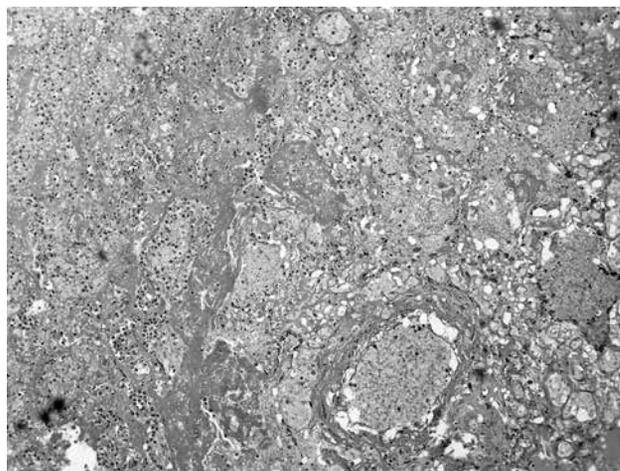
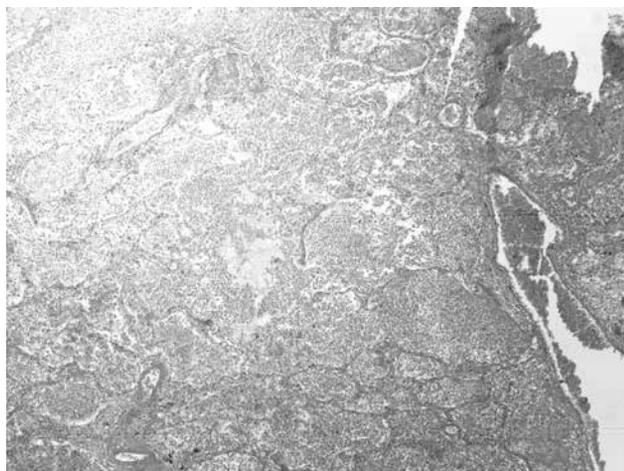
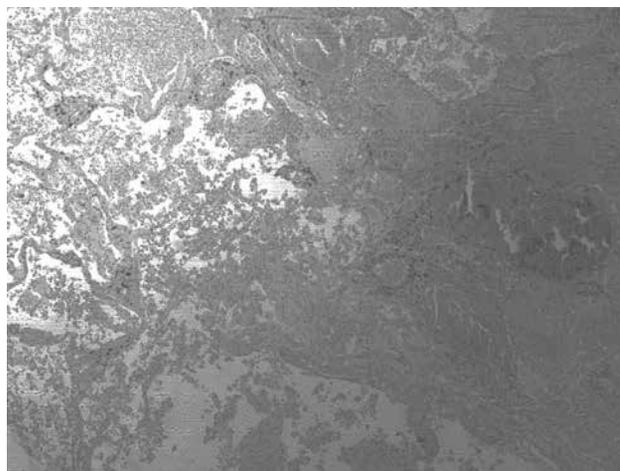


Рис. 2. Микроскопическая картина тромба в сосуде, гиалиновых мембран, участков организации. Окраска гематоксилином и эозином, ×900



а



б

Рис. 3. Микроскопическая картина вирусной пневмонии: а) воспалительный экссудат, расширенные сосуды с полнокровием, гиалиновые мембраны по ходу межалвеолярных перегородок; б) лейкоцитарный инфильтрат в просвете альвеол с геморрагическим компонентом, сосуды с явлением сладжа. Окраска гематоксилином и эозином, ×900

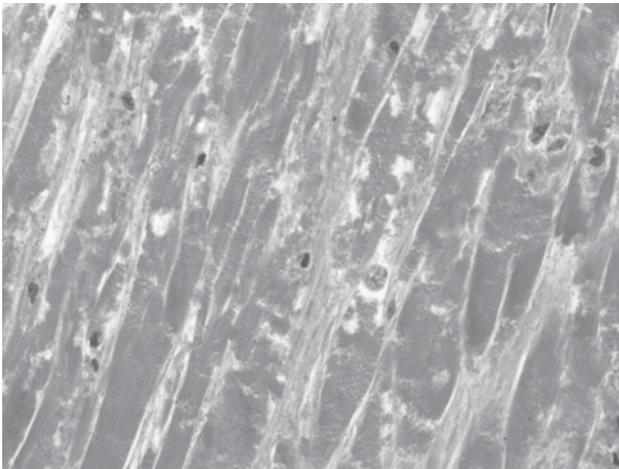


Рис. 4. Микроскопическая картина некроза кардиомиоцитов (кариолизис ядер). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

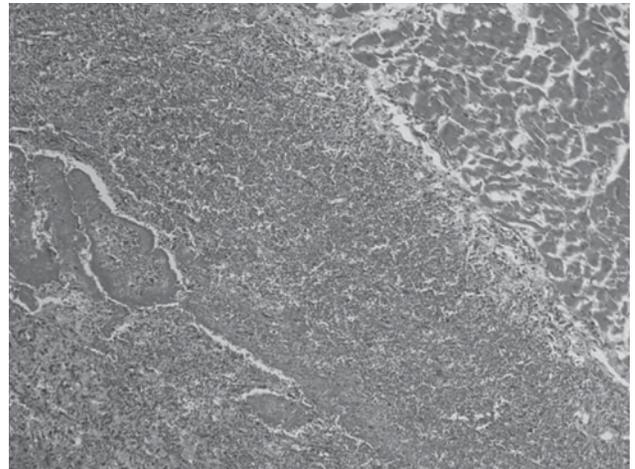


Рис. 5. Микроскопическая картина зоны демаркационного воспаления и участка миомаляции. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

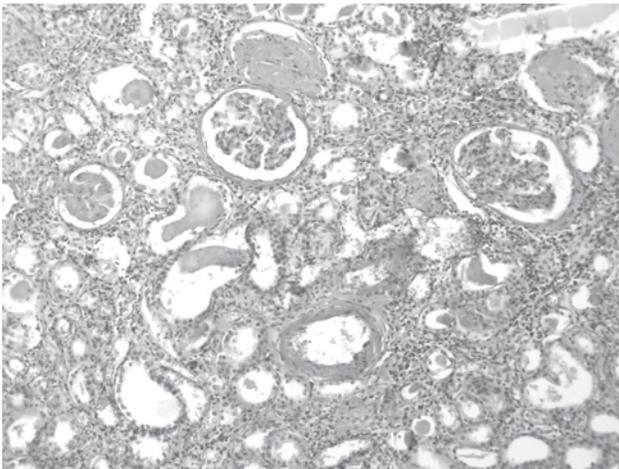


Рис. 6. Микроскопическая картина гиалиноза клубочков, признаков коллоидных масс в канальцах по типу «щитовидной почки», дистрофии эпителия канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

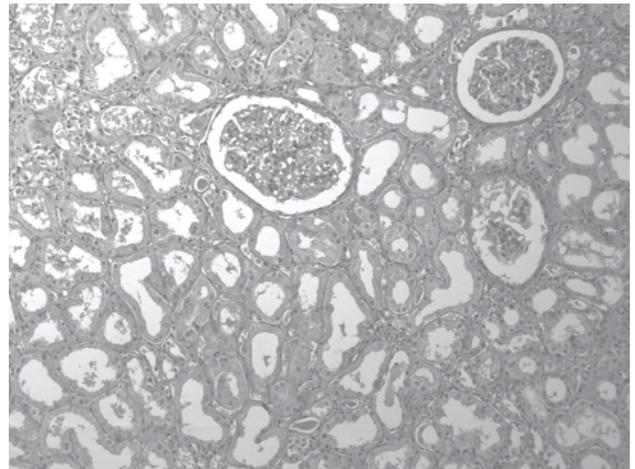


Рис. 7. Микроскопическая картина некротизированных участков эпителия канальцев с эритроцитарными сладжами в сосудах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

шек до 60–80%. В просвете ветвей легочной артерии жидкая кровь и тромбы. Интима аорты на всем протяжении бледно-желтого цвета покрыта жировыми пятнами, полосками и атеросклеротическими бляшками в стадии атероматоза и кальциноза. В интиме брыжеечных, подвздошных и бедренных артерий также имеются многочисленные атеросклеротические бляшки с участками кальциноза и атероматозного распада.

Почки плотные, бобовидной формы, размерами по 8×5×3 см. Фиброзная капсула почек ровная, снимается легко. Поверхность почек с мелкими рубцовыми втяжениями коричневатого цвета. Паренхима полнокровная с многочисленными прожилками белесовато-серого цвета. Анатомический рисунок почек различим, граница коркового и мозгового слоёв определяется отчет-

ливо. Чашечно-лоханочная система без видимых локальных изменений, слизистая серого цвета, гладкая, чистая. Мочевыводящие пути свободно проходимы — мочеточники без сужений и стриктур, слизистая оболочка их бледно-серого цвета, чистая. Гистологически: строма отечная, капилляры клубочков неравномерно полнокровные. Определялись гиалинизированные клубочки. Эпителий канальцев с дистрофическими и некробиотическими изменениями (рис. 6). Выявлялось венозное полнокровие мозгового слоя с периваскулярными кровоизлияниями, участками полнокровия (рис. 7). Стенки артерий циркулярно склеротически были утолщены.

Выявлялись признаки полиорганной недостаточности, проявляющиеся в виде отека легких и головного мозга.

Выставлен патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (определение антител класса G (JgG) и M (JgM) к коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2): JgG положительно, КП 15,7 и JgM: положительно, КП — 7,4: двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит с участками пневмосклероза. Острый трансмуральный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка.

Осложнения основного заболевания: острый респираторный дистресс-синдром. Острый коронарный тромбоз вследствие ассоциированного тромботического поражения. Острая легочно-сердечная недостаточность. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз артерий в стадии атероматоза и кальциноза (стеноз 60–80%). Гипертоническая болезнь: Гипертрофия миокарда ЛЖ (1,7 см), очаговый гломерулосклероз почек.

На основании данных медицинской документации и результатов патологоанатомического вскрытия следует, что причиной смерти больной, 65 лет, стал двусторонний диффузный вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, осложненный развитием острого дистресс-синдрома взрослых и острого ИМ, которые усугубили течение болезни и несомненно повлияли на летальный исход, вызвав легочно-сердечную недостаточность.

Обсуждение

Как известно, поражение сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19, АГ и сахарный диабет — у 30%. В исследовании (n=41) отмечалось миокардиальное повреждение, (диагностированное на основании повышения высокочувствительного тропонина I), в другом исследовании (n=138) — острое кардиальное повреждение (7,2% случаев), шок (8,7%) и аритмии (16,7%); большинство из пациентов с этими осложнениями находилось в условиях интенсивной терапии. В опубликованных отчетах описаны случаи острой сердечной недостаточности, ИМ, миокардита и остановки сердца. Пациенты с ИБС характеризовались особенно высоким риском осложнений вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении.

В представленном случае описываются изменения в органах при повторном заражении COVID-19,

что усугубило течение существующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и привело к развитию тяжелого осложнения в виде ИМ. Патогенез повреждения сердца ассоциирован с вазоконстрикцией (по причине повышения концентрации ангиотензина II после блокировки SARS-CoV-2 рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II); нарушением доставки и потребления кислорода в результате развития дыхательной недостаточности; возникновением ИМ (1-го и 2-го типов) на фоне повторного «цитокинового шторма» и тромбоза вследствие ковид-ассоциированной коагулопатии. Таким образом, присоединение острого повреждения миокарда привело к утяжелению течения болезни, что способствовало возникновению многочисленных органных дисфункций и явилось значимым фактором риска неблагоприятного исхода.

Осложнения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 тесно ассоциированы с уже имеющимися болезнями сердца и сосудов, особенно с ИБС, гипертонической болезнью, системным атеросклерозом сосудов. Очевидно, что вторичное повреждение связано с хроническим иммунным воспалением, непосредственным повреждением вируса SARS-CoV-2 кардиомиоцитов, что выражалось тенденцией к росту с TnI параллельно с повышением воспалительных маркеров (интерлейкин-6, D-димер, ферритин и ЛДГ). Согласно данным F. Zhou и других [8] показано, что частота повышения с TnI была значительно выше среди умерших пациентов, и это стало предиктором внутрибольничной смерти (ОШ 80,07; 95% ДИ 10,34–620,36; p<0,0001) [5].

Заключение

В условиях существующей пандемии COVID-19 пациенты с имеющейся сердечно-сосудистой патологией, очевидно, представляют особую группу риска повторного заражения и развития постковидных осложнений с высоким показателем смертности. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы значительно ухудшают тяжесть течения COVID-19, тесно связаны с развитием полиорганных дисфункций и являются основной причиной неблагоприятного исхода.

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



Литература/References

1. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Changes in the brain, lungs and heart with covid-19 against the background of cerebrovascular pathology. Preventive medicine. 2020; 23 (7): 43–46. Russian [Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. Профилактическая медицина. 2020; 23 (7): 43–46]. Doi: 10.17116/profmed20202307143
2. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19). Infectious Diseases: News, Opinions, Education. 2021; 10, 1 (36): 93–97. Russian [Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10, 1(36): 93–97]. DOI: 10.33029/2305–3496–2021–10–1–93–97
3. Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. Journal Infectology. 2020; 12(2):5–11. Russian [Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 5–11]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
4. Al Jaroudi W.A., Hage F.G. Cardiovascular disease in the literature: a selection of recent original research papers. J. Nucl. Cardiol. 2020; 27 (3): 712–714.
5. Russian Cardiological Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 1–20. Russian [Российское Кардиологическое общество. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 1–20].
6. Krittanawong C. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular risk: a meta-analysis. Prog. Cardiovasc. Dis. 2020; 63 (3): 390–391.
7. Kochi A.N. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020; 31 (5): 1003–1008.
8. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 395 (10): 1054–1062.

Вклад университетских клиник в развитие отечественной медицинской науки. Итоги I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний

Мамедов М. Н.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Обзорная статья посвящена изучению истории формирования университетской науки и перспективам ее развития. Показаны результаты анализа публикационной активности медицинских вузов России и стран СНГ в ведущих трех медицинских журналах за 2019–2021 годы. Представлен перечень ограничений и проблем в развитии университетской науки. Приводятся итоги I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний.

Единство науки, образования и клинической практики является залогом развития университетских клиник, которые значатся важной платформой развития отечественной клинической науки.

Ключевые слова: университетская клиника, публикационная активность, перспективы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.05.2022

Принята: 22.07.2022



Для цитирования: Мамедов М. Н. Вклад университетских клиник в развитие отечественной медицинской науки. Итоги I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(35): 48–48. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-48-52

The contribution of university clinics to the development of domestic medical science. The results of the I Inter-university Conference on Internal Medicine Issues

Mamedov M. N.

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



AUTHOR

Mekhman N. Mamedov, MD, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Secondary Prevention of Chronic Non-infectious Diseases of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

This review article is dedicated to the history of university science and ways of its development in future. The results of the analysis of medical universities publication rates in Russia and CIS countries in three leading medical journals between 2019 and 2021 are presented. The possible limitations and problems in university science development are discussed. The results of the first Inter-university Conference on Internal Medicine Issues are summarized.

The unity of science, education and clinical practice is the key for the development of university clinics that serve as important platform for the domestic clinical science improvement.

Key words: university clinic, publication rates, prospects.

Conflict of interest: none declared.

Received: 10.05.2022

Accepted: 22.07.2022

For citation: Mamedov M.N. The contribution of university clinics to the development of domestic medical science. The results of the I Inter-university Conference on Internal Medicine issues. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(35): 48-50. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-48-52

Историческая справка

Университетские клиники имеют тысячелетнюю историю [1]. На Древнем Востоке (в персидском городе Гондишапур в III в. н. э.) была основана академия. В ее состав входили университет, библиотека и университетский госпиталь. В академии планировалось обучение философии, медицине, теологии и другим наукам [2]. В арабском халифате была разработана система обучения студентов, при которой студенты-медики участвовали в обходах врачами своих пациентов, вели ежедневные записи о состоянии больных [3].

В Европе академические медицинские центры стали возникать во времена Средневековья и Ренессанса [4]. В Падуанском и Венском университетах в XVI в. проводили занятия у постели больного. В XVII в. подобную практику стали применять в ряде университетов Голландии. В Берлине в 1724 г. открылся Collegium chirurgicum, а двумя годами позже была создана школа для подготовки хирургов при берлинском госпитале Charite. В 1731 г. открылась Парижская хирургическая академия. С 1743 г. в ней велась подготовка хирургов, которых впервые уравнивали в правах с врачами — выпускниками медицинских факультетов университетов.

Во второй половине XVIII в. складывается теория клинического преподавания, когда студенты не просто присутствовали на демонстрации больных, но и активно участвовали в клинических разборах, выявляли и анализировали признаки болезни, об-

суждали диагноз и давали свои рекомендации по лечению [5].

В настоящее время зарубежные университетские клиники действуют по двум моделям: кооперация университета и клиники; интеграция клиники в состав университета.

В России первая медицинская школа была создана в 1653 г. при Стрелецком приказе, а в 1654 г. — медицинская школа при Аптекарском приказе, хотя обе они не были высшими учебными заведениями. При Петре I в России была открыта первая госпитальная школа (при Московском сухопутном госпитале). В 1733 г. были открыты аналогичные школы при госпиталях: сухопутном и адмиралтейском (морском) в Петербурге, адмиралтейском в Кронштадте. В 1755 г. был открыт Московский университет, созданный по проекту М.В. Ломоносова, в котором, среди прочих, был и медицинский факультет. В 1805 г. открылась первая клиника медицинского факультета. Это была небольшая палата всего на несколько коек. К 1860 г. в России было уже 8 университетов с медицинским факультетом, открытых в других городах [6].

В 30-е гг. XX века все университетские клиники на территории Советского Союза были переданы в медицинские институты, а клинические базы преобразованы в областные, республиканские и всесоюзные больницы или специализированные центры [1]. Когда медицинские факультеты получили самостоятельность и были преобразованы

в медицинские институты (университеты, академии) Министерства здравоохранения, университетские клиники стали вести активную клиническую и научную работу. Те медицинские факультеты, которые не вышли из состава классических университетов, как правило, не имеют своих собственных клиник. В этих вузах, подчиняющихся Министерству образования и науки РФ, обучение студентов также ведется у постели больного, но взаимоотношения между клинической базой и образовательным учреждением регулируются договором (положением) о клинической больнице. В рамках оптимизации коечного фонда некоторые больницы и НИИ перешли в разряд клинических баз медицинских вузов системы Минздрава РФ и получили статус Университетских клиник.

В отличие от клинической больницы, на базе которой организован образовательный процесс, в университетской клинике помимо образовательной деятельности осуществляются научно-внедренческие и клинические задачи.

Возрождение университетских клиник в Российской Федерации и других странах СНГ началось в начале XXI в. и активно продолжается в настоящее время.

Анализ публикационной активности авторов медицинских вузов в центральных журналах России терапевтического профиля

Публикации результатов собственных исследований являются важным показателем качества наукоемкости оригинальных работ. С целью оценки публикационной активности медицинских вузов мы проанализировали статьи из трех ведущих журналов за 2019–2021 годы. Материалы были взяты из архива официальных сайтов журналов: «Терапевтический архив», «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Эти журналы входят в перечень ВАК, индексируются в SCOPUS, а также имеют высокий импакт-фактор. Публикации из медицинских вузов проанализированы по географическому принципу: Москва, Санкт-Петербург, регионы России и страны СНГ. По данным открытых источников в Москве функционирует 7 медицинских вузов и медицинских факультетов при университетах, в Санкт-Петербурге — 6 медицинских образовательных учреждений, в регионах России 84 медицинских вуза и факультета, а в странах СНГ — 27 медицинских вузов.

Журнал «Терапевтический архив» является одним из старейших отечественных клинических журналов. Главный редактор журнала — акаде-

мик Чазова И. Е., ежегодно в журнале публикуется в среднем 230 статей. Суммарный показатель публикаций из медицинских вузов составляет 61,5%. При этом лидирующими среди всех 4 групп являются Московские вузы — 35,2%. В то же время среди публикаций статьи из регионов России занимают 19,7%, публикации из Санкт-Петербурга составляют 6,6%. За три года в этом журнале были опубликованы 4 статьи из стран СНГ, что составляет 0,6% от общего числа публикаций.

Журнал «Кардиология» также издается со второй половины XX века и считается одним из главных журналов по кардиологии. Главным редактором является академик Беленков Ю. Н. Ежегодно в журнале публикуется около 150 статей. Суммарный показатель публикаций из различных медицинских вузов составляет 48,6%. Количество публикаций из Москвы и регионов России является сопоставимым, 19% и 20,7%, соответственно. Статьи из Санкт-Петербурга составляют 3,4%, в то же время публикации из стран СНГ занимают 5,5% от общего числа статей.

Журнал «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» является динамично развивающимся изданием. Несмотря на относительно молодой возраст, журнал имеет высокий рейтинг среди отечественных медицинских журналов. Главным редактором является академик Драпкина О. М. Ежегодно на страницах журнала публикуется около 130 статей. В этом издании суммарный показатель публикаций из медицинских вузов составляет 49,7%. Из них объем публикаций из регионов составляет 28,8%, что в почти в два раза выше по сравнению с количеством статей из Москвы (15,8%). Количество статей из Санкт-Петербурга и стран СНГ сопоставимо: 2,2% и 2,9%, соответственно.

В целом, усредненные показатели публикационной активности медицинских вузов во всех трех журналах составляют 53,4%, то есть это каждая вторая статья. При этом публикации из Москвы составляют 23,5%, из регионов России — 22,9%. Публикационная активность медицинских вузов в трех журналах составляет 4%, а из стран СНГ — 3%.

Ограничения в развитии университетской науки

Тем не менее, эксперты указывают на существующие ограничения в развитии университетских клиник. Их можно разделить на три направления:

- 1) финансирование;
- 2) недостаток кадров и нагрузки учебного процесса;

3) качество научных исследований.

Финансирование университетской науки состоит из следующих источников:

— бюджетные и внебюджетные средства университета;

— гранты, включая студенческие субсидии;

— средства от медицинских и фармацевтических компаний за проведение клинических исследований.

Нами проведен опрос среди экспертов из Москвы, Санкт-Петербурга, Саранска, Курска и Омска по вкладу каждого из вышеуказанных пунктов в финансировании научных исследований. На сегодняшний день наибольшую долю составляют международные исследования, спонсируемые фармацевтическими компаниями, — 47%. В то же время исследования при поддержке различных грантов проводятся в 31% случаев. Третье место занимает бюджетное финансирование — 8,5%. В совокупности со стороны руководства медицинских вузов научные исследования финансируются в 13,5%, включая внебюджетные средства в размере 5%. В различных медицинских вузах этот показатель может заметно варьировать.

Необходимо подчеркнуть, что научные исследования проводятся и в качестве инициативных работ (до 25%), и в качестве международного сотрудничества (6,5%).

Эксперты указывают, что финансирование исследований недостаточно высоко. Здесь важное значение играют два вопроса: финансирование развития собственной исследовательской базы и скромная заработанная плата преподавательского состава.

Второй проблемой является недостаток кадров и нагрузки учебного процесса. Здесь необходимо подчеркнуть, что основной функцией для преподавательского состава является учебно-образовательный процесс. Совмещение основной работы с большой консультативной и лекторской деятельностью несколько ограничивает профессорско-преподавательский состав в проведении научных исследований. Так возникает синдром выгорания и текучести кадров, а также наблюдается недостаток молодых специалистов, как следствие недостаточного престижа научно-педагогической работы. Необходимо заметить, что в последние годы выделение бюджетных мест в аспирантуру увеличено.

Еще одной проблемой является качество научных исследований, на которое влияют вышеупомянутые кадровые и финансовые проблемы. Существует необходимость совершенствовать ком-

петенции по наукометрии у профессорско-преподавательского состава и обучающихся.

Межвузовская конференция — площадка для обмена опытом и стимул развития университетской науки

С учетом потенциала и перспективы университетской науки 9–10 июня 2022 года была организована Межвузовская конференция по соматическим заболеваниям в онлайн формате. Ее можно назвать международной, так как в научной программе принимали представители 7-ми стран (России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Киргизии, Туркменистана и Таджикистана). В научной программе 4 симпозиума по актуальным вопросам кардиологии, соматических заболеваний и их коморбидности были выделены для профессорско-преподавательского состава. Для молодых ученых было организовано два симпозиума, на которых результаты своих исследований изложили 14 докладчиков. Модераторами этих симпозиумов были исследователи из числа докладчиков-молодых ученых. Отрадно, что все доклады были составлены по итогам собственных исследований. Отмечалась активная дискуссия, как среди экспертов, так и среди молодых ученых. Опубликован рецензируемый сборник научных трудов, в который вошли 60 тезисов из 52 медицинских вузов и медицинских факультетов университетов из вышеперечисленных стран. Сборник размещен на платформе Научной электронной библиотеки. Организаторы мероприятия надеются, что эта инициатива будет поддержана, и в дальнейшем формат ежегодной конференции расширится.

Перспективы развития университетской науки

Университетские клиники дают возможность успешно взаимодействовать преподавателям медицинских вузов и сотрудникам медицинских учреждений [1]. Преподаватели не теряют связи с практической медициной, а практикующие врачи могут влиять на учебные, лечебно-диагностические и научные процессы вузов.

Совмещение лечебного и учебного процесса должно приводить к повышению качества образования и, в конечном итоге, улучшать качество медицинской помощи, оказываемой пациентам. В настоящее время качество работы университетских клиник обусловлено развитием некоторых направлений [7]:

- пациент-ориентированный подход;
- интегрированный командный подход;

- высокое качество медицинской помощи, применение медицинских технологий и инновации. Таким образом, единство науки, образования и клинической практики является залогом развития университетских клиник, которые значатся важной платформой развития отечественной клинической науки.

Литература/References

1. Kochorova L.V., Potapchuk A.A., Afanasieva V.V. A brief history of university clinics in Russia and in the world. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(4):26–30. Russian [Кочорова Л.В., Потапчук А.А., Афанасьева В.В. Краткая история университетских клиник в России и в мире. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(4):26–30]. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-26-30
2. Miller A. C. Jundi-Shapur, bimaristans, and the rise of academic medical centres. J. R. Soc. Med. 2006; 99(12): 615–617.
3. Browne E. Islamic Medicine. Tehran: Scientific and Cultural Publishing Co., 2004.
4. Cruse J.M. History of medicine: the metamorphosis of scientific medicine in the ever-present past. Am. J. Med. Sci. 1999; 318 (3): 171–180.
5. Stochik A. M., Zatravkin S. N. About clinical training of doctors in Medieval Europe. Clinical medicine. 1998; (1):63–67. Russian [Сточик А. М., Затравкин С. Н. О клинической подготовке врачей в Средневековой Европе. Клин. мед. 1998; 1: 63–67].
6. Dolgoshapko O. N., Rogovoy A. N., Strionova V. S. The historical roots of the creation of university clinics. University clinic. 2017;13(1):104–108. Russian [Долгошапко О. Н., Роговой А. Н., Стрионова В. С. Исторические корни создания университетских клиник. Университет. клиника. 2017;13(1):104–108].
7. Akanov A. A., Tulebaev A., Turdalieva B. S., Kurakbaev K. K., Karibaev K. B., Kalmakhanov S. B. et al. Model of Uniclinic University Clinic. Bulletin of Kazan State Medical University. 2017;(2):368–373. Russian [Аканов А. А., Тулебаев А., Турдалиева Б. С. и др. Модель университетской клиники Uniclinic. Вестн. КазГМУ. 2017;(2): 368–373].

Благодарность

Автор выражает благодарность экспертам из медицинских вузов и сотрудникам Фонда «Кардио-прогресс» за помощь в подготовке материалов.

Карьерный путь профессора Уилберта Аронова

Редакция Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний представляет отрывки из воспоминаний члена редколлегии Уилберта С. Аронова, врача-кардиолога, профессора медицины, члена ассоциаций FACC, FAHA, FACP, FCCP, FASPC, AGSF, FGSA.

Доктор Уилберт Соломон Аронов родился 30 октября 1931 года в Нью-Йорке, в семье русско-еврейских иммигрантов, его прауродители были раввинами в России. Профессиональный свой путь Доктор Аронов посвятил медицине.

Dr. Aronow's career path

The editorial board of International Heart and Vascular Disease Journal presents the excerpts from the memoirs of our editorial board member Wilbert S. Aronow, a cardiologist, professor of medicine, member of the FACC, FAHA, FACP, FCCP, FASPC, AGSF, FGSA. Dr. Wilbert

Solomon Aronow was born in New York City on October 30, 1931. His parents were Russian Jewish immigrants. His grandparents were rabbis in Russia. Doctor Aronow dedicated his professional career to medicine.

Когда я был в старших классах школы, я ухаживал на протяжении двух лет за моим отцом, больным колоректальным раком с метастазами. После этого я твердо решил стать врачом и разработать методы предотвращения этого заболевания.

Я закончил медицинскую школу в Гарварде в 1957 году, где во время обучения вдохновился преподавателями-исследователями и захотел продолжить свою карьеру, совмещая преподавательскую и исследовательскую деятельность, а также занимаясь клинической практикой. За время своей карьеры я был профессором или приглашенным профессором для временной преподавательской деятельности в 22 медицинских школах, главным кардиологом, а также руководителем клинических исследований в отделении кардиологии медицинской школы Уэстчестера, а также медицинского колледжа в Нью-Йорке.

Я — редактор более 20 книг по кардиологическим заболеваниям, включая 6 изданий «Кардиологические заболевания у лиц старшего

возраста» под редакцией Треша и Аронова, автором и соавтором 1 657 статей, 210 глав в 114 книгах, 855 комментариев, 50 писем для редакторов и 1187 резюме, докладчиком и содокладчиком более 1565 презентаций и членом 185 редакционных коллегий на медицинских конференциях. Я горжусь тем, что был удостоен 70 преподавательских и исследовательских наград.

Кроме того, я — соавтор 4-х клинических рекомендаций, включая рекомендации по сердечной недостаточности Американской Медицинской Ассоциации 2010 года, первый автор и соавтор рекомендаций Американского Колледжа Кардиологов/Американской Кардиологической Ассоциации по лечению артериальной гипертензии у пациентов старшей возрастной группы в 2011 году, а также соавтор рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца Американской Кардиологической Ассоциации/Американского

Колледжа Кардиологов/ Американского Общества Артериальной Гипертензии в 2015 году и рекомендаций Американского Колледжа Кардиологов/ Американской Кардиологической Ассоциации по терапии пациентов с артериальной гипертензией в 2017 году. В 2015 году я также был соавтором меморандума Международного Форума Экспертов по Липидному профилю. Я был членом комитетов большого числа профессиональных сообществ и консультантом многих государственных агентств.

Тем не менее, больше всего я горжусь своей преподавательской деятельностью. Я стараюсь вдохновлять своих учеников осуществлять качественную клиническую практику, преподавательскую и исследовательскую деятельность. Они могут обратиться ко мне в любое время дня и ночи, 7 дней в неделю. Они могут работать у меня дома по

ночам и в выходные. Я учу их качественно выполнять исследования и критично оценивать статьи. Стараюсь научить их тому, что негативный опыт не менее важен, чем позитивный, а также тому, что реальные данные важнее гипотезы.

В свои 90 лет у меня сохранились силы и желание работать в полную силу именно потому, что люблю обучать искусству врачевания, преподавания и проведения исследований. Ничто не приносит мне такого наслаждения, как видеть успех моих учеников в их деятельности. На сайте PubMed по запросу «Аронов W.» можно увидеть 1 327 цитирований на публикации. Вызывает чувство гордости цитирование имен моих учеников в лучших международных журналах. Считаю, что наши ученики – наше будущее.

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 пуб-

ликаций» (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** предполагаемые сроки защиты.

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

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

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

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

ей 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 ав-

торов. 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 Хельсинкской 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 вводном 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 раза. 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 раза).

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

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

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

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

ликации, 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