

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Овчинников Ю.В.¹, Паценко М.Б.², Гуляев Н.И.^{1,2}, Лебедев М.А.¹

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, 143420, Красногорск, Россия

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В работах отечественных и зарубежных авторов проводилась оценка рисков кровотечений и тромбозов у пациентов с ХСН, а также изменения содержания отдельных маркеров и факторов свертывающей системы. Из обзора следует, что полученные результаты являются достаточно противоречивыми. С одной стороны, приводятся данные о повышении риска тромбозов, изменении содержания некоторых эндотелиальных маркеров, способствующих повышению тромбогенности эндотелия, увеличении содержания маркеров агрегации тромбоцитов, повышении уровней фибриногена и тромбина. С другой стороны, имеются данные об увеличении риска кровотечений у пациентов с ХСН, повышении некоторых эндотелиальных маркеров, усиливающих антикоагулянтные свойства эндотелия. Из проведенного анализа можно сделать вывод, что данная тема является недостаточно изученной и судить о гемостатическом потенциале у больных ХСН в настоящее время сложно. Перспективным направлением работы в изучении данной проблемы являются исследования с применением интегральных методик, позволяющие оценить взаимодействие всех звеньев системы гемостаза, таких как тромбоэластография (ТЭГ) и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ). Результаты, полученные при использовании данных методов, вероятно, позволят составить более точные представления об особенностях функционирования свертывающей системы у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; система гемостаза; эндотелий; тромбоциты; факторы свертывания крови; тромбоэластография; низкочастотная пьезотромбоэластография.

Для цитирования: Овчинников Ю.В., Паценко М.Б., Гуляев Н.И., Лебедев М.А. Изменения системы свертывания крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):181–187.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-181-187>

Для корреспонденции: Овчинников Юрий Викторович — e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Ovchinnikov Y.V.¹, Patsenko M.B.², Gulyaev N.I.^{1,2}, Lebedev M.A.¹

CHANGES IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, 143420, Krasnogorsk, Russia

The article provides a review of scientific publications dedicated to the study of the hemostatic system in patients with chronic heart failure (CHF). Russian and foreign authors evaluated the risks of bleeding and thrombosis in patients with CHF, as well as changes in the content of individual markers and factors of the coagulation system. The review suggests that the results obtained are quite contradictory. On the one hand, data is presented on an increased risk of thrombosis, changes in the content of some endothelial markers that promote endothelial thrombogenicity, an increase in the content of platelet aggregation markers, and elevated levels of fibrinogen and thrombin. On the other hand, there is data on an increased risk of bleeding in patients with CHF, an increase in some endothelial markers that enhance the anticoagulant properties of the endothelium. From the analysis conducted, it can be concluded that this topic is not sufficiently studied, and it is difficult to judge the hemostatic potential in patients with CHF at present. The use of integrated methods such as thromboelastography (TEG) and low-frequency piezothromboelastography (LF-PTEG) are a promising direction for studying this problem. The results obtained using these methods will likely allow for a more precise understanding of the features of the coagulation system functioning in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure; hemostatic system; endothelium; platelets; coagulation factors; thromboelastography; low-frequency piezothromboelastography.

For citation: Ovchinnikov Y.V., Patsenko M.B., Gulyaev N.I., Lebedev M.A. Changes in the blood coagulation system in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):181–187. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-181-187>

For correspondence: Yuri V. Ovchinnikov — e-mail: ovchiurv@medgaz.gazprom.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является крайне актуальной социально-экономической проблемой. Современные демографические изменения, характеризующиеся увеличением продолжительности жизни во многих странах мира, стали причиной роста распространенности патологии сердца, что в конечном счете привело к повышению выявляемости ХСН в европейских странах до 1–2% [1]. Согласно публикуемой в журнале *Circulation* статистике, количество больных сердечной недостаточностью в США составило 2,5% среди лиц старше 18 лет [2]. По данным российских эпидемиологических исследований, количество больных ХСН в общей популяции составило 7%, в том числе клинически выраженной — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет, до 70% у лиц старше 90 лет [3].

Несмотря на значительные успехи в лечении ХСН, смертность от этой патологии в течение последнего десятилетия сохраняется на высоком уровне и обуславливает серьезные демографические потери. По данным исследования ЭПОХА, риск общей смерти при ХСН любого функционального класса (ФК) превышает риск общей смерти в популяции респондентов без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН составляет 7,8 и 4,8 года соответственно [4].

Одним из наименее исследованных вопросов у пациентов ХСН является функциональное состояние системы гемостаза, что особенно актуально, учитывая необходимость назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии вследствие того, что около 60% больных ХСН имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) [4] и около 40% — фибрилляцию предсердий (ФП) [5].

Изменения системы гемостаза при ХСН

По данным отечественных и зарубежных авторов, у больных ХСН имеется достаточно высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В метаанализе L. Tang и соавт. [6], объединившем 46 исследований и 8637 случаев, общая частота встречаемости ВТЭО в данной популяции была 2,48%; без тромбопрофилактики — 3,73%, а на фоне ее применения — 1,47%. В целом относительный риск ВТЭО для госпитализированных пациентов с ХСН составил 1,51%. Проведенные эпидемиологические исследования в различных популяциях показали высокую вариабельность распространенности ВТЭО у пациентов с ХСН, что часто обусловлено недооценкой показателя при бессимптомных тромбозах, сложностью своевременного распознавания и схожестью симптомов венозного тромбоза и ХСН [7, 8]. Вклад ВТЭО в структуру общей смертности у пациентов с ХСН также не до конца определен. В проспективном исследовании H. Bounameaux и соавт. [8] было показано, что тромбоэмболия легочных артерий могла являться первичной причиной смерти у 3–10% пациентов с ХСН. Вместе с тем попытки применения, например, пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики рисков ВТЭО, по данным Al Yami M.S. [9], сопровождалась

более высоким геморрагическим риском. Так, в исследовании общий риск (ОР) больших кровотечений для трех препаратов в целом составил 1,99%; ОР клинически значимых небольших кровотечений — 1,86%. Вероятность тромбозов и кровотечений в этих исследованиях тесно коррелировала с выраженностью сердечной недостаточности (стадии и степени) и периодом течения (стабильная фаза или фаза декомпенсации). В работе Н.Г. Виноградовой и соавт. [10] проводилась оценка риска кровотечений у пациентов с ХСН и ФП. В исследовании приняли участие 272 пациента, 90% с ХСН II–IV ФК по NYHA, оценивался риск кровотечений на фоне приема ПОАК и без терапии. В отсутствие терапии кровотечений зафиксировано не было, при лечении ПОАК риск смертельных кровотечений составил 1%, нефатальных кровотечений — 1,9%. Сопоставимые данные получены в исследовании A. Cynthia и соавт. [11], где приняли участие 25 823 пациента с ХСН и ФП, которые принимали ПОАК, общий риск кровотечений составил 0,93%.

Большинство работ, посвященных изучению гемостаза у больных ХСН, рассматривает отдельные маркеры системы свертывания крови — плазменные гемостатические факторы, соединения, секретируемые тромбоцитами, эндотелиальными факторами и др.

Изменения эндотелиальных факторов у больных ХСН

Согласно данным отечественных и иностранных исследований, у больных ХСН наблюдается дисфункция эндотелия. Доказано, что угнетается синтез оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, происходит окислительная инактивация NO [12–19]. Различные данные приводятся по поводу изменения содержания фактора Виллебранда. Некоторые авторы сообщают о повышении его концентрации. Так, в работе M. Cugno [20] сравнивались гемостатические маркеры у пациентов с ХСН IV ФК до и после пересадки сердца, а также с группой здоровых лиц. Уровень фактора Виллебранда был значительно выше в группе ХСН IV ФК в сравнении с группой здоровых лиц, а также было показано снижение уровня фактора Виллебранда после проведения трансплантации сердца. В исследовании V. Vila [21] проводилась оценка эндотелиальных факторов и маркеров воспаления у больных ХСН, было обнаружено повышение фактора Виллебранда у данной группы больных в сравнении со здоровыми лицами. В работе A.Y. Chong [22] проводилась попытка найти корреляцию между уровнями мозгового натрийуретического пептида и эндотелиальными факторами. Такой зависимости выявлено не было, однако у пациентов с ХСН по сравнению с группой здоровых наблюдалось повышение уровня фактора Виллебранда. В исследовании того же автора от 2007 г. принимали участие пациенты с ХСН в начальных стадиях без выраженной симптоматики, статистически значимых различий в уровнях vWf среди пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой обнаружено не было [23]. Интересное исследование провел B.S. Chin [24], когда изучил влияние бета-блокаторов на оксидативный стресс и эндотелиальную

дисфункцию у пациентов с ХСН. В заключении указано, что у пациентов с ХСН повышены уровни LNP (гидроперокси липидов) и vWf в плазме, что указывает на повышенный окислительный стресс и повреждение. В описанных выше работах проводились исследования других эндотелиальных маркеров, таких как тромбомодулин и эндотелиальный фактор роста. Было установлено повышение уровня этих факторов у больных ХСН [16, 17, 22, 23]. Таким образом, невозможно однозначно говорить о повышении или понижении тромбогенности эндотелия у пациентов с ХСН на основании изучения отдельных факторов гемостаза.

Изменение функции тромбоцитов у больных ХСН

Нарушения функции тромбоцитов при ХСН описаны в ряде исследований. Еще в 1979 г. исследовании J. Mehta и соавт. [25], а далее в 2003 и в 2004 гг. в исследованиях P. Altieri и P. Gurbel, в 2021 г. в исследованиях Aušra Mongirdienė и соавт. было показано, что у пациентов с ХСН количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов повышено по сравнению со здоровыми лицами [26–28]. Большой интерес представляют исследования, в которых проводилась оценка уровней маркеров активности тромбоцитов. Этим требованиям отвечают такие маркеры, как растворимый лиганд CD40, Р-селектин, бета-тромбомодулин, молекулы межклеточной адгезии, PF-4. Основная часть этих исследований проводилась в начале 2000-х гг. В исследовании T. Ueland [29] оценивались сывороточные уровни растворимого лиганда CD40 у 116 пациентов с ХСН. Основным выводом этого исследования было то, что пациенты с ХСН имеют повышенный уровень растворимого лиганда CD40, статистически значимо коррелирующий с функциональным классом ХСН. В исследовании O'Connoretal [30] были изучены уровни обеих форм Р-селектина у 22 пациентов с ХСН и 14 практически здоровых лиц. В группе больных ХСН отмечено статистически значимое повышение уровня обеих форм Р-селектина по сравнению с контрольной группой. В исследовании W.H. Yin [31] растворимая форма Р-селектина признана независимым предиктором госпитализаций по поводу ХСН и имела негативную корреляцию с фракцией выброса левого желудочка. В ранее рассмотренных исследованиях также отмечалось повышение уровня Р-селектина у пациентов с ХСН [25–28], в некоторых из этих работ также отмечено повышение уровня бета-тромбомодулина [27], тромбоспандина [28], молекул межклеточной адгезии [19, 27, 28] у больных ХСН. По анализу представленных исследований можно сделать вывод о повышении агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с ХСН.

Изменения коагуляционного гемостаза у больных ХСН

В научных источниках описаны различные изменения коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ХСН — как некоторых показателей коагулограммы, так и отдельных факторов коагуляционного каскада. В исследованиях V. Van Deursen [32] и M. Brisco [33] при-

няли участие более 400 больных ХСН III и IV ФК, где изучались изменения печеночных биохимических маркеров, в том числе показателей коагулограммы. Было выявлено повышение МНО (международное нормализованное отношение) и увеличение ПТВ (протромбиновое время) у 30% испытуемых. В работах V. Vila [19] и I.J. Sánchez-Lázaro [34], где приняли участие 120 пациентов с ХСН в период компенсации, проводилось исследование маркеров воспаления; выявлено повышение уровня фибриногена в сравнении с группой здоровых. В рассмотренных нами ранее исследованиях отмечено повышение уровня тромбина, тромбин-анти тромбиннового комплекса у пациентов с ХСН [19, 27]. Исходя из результатов данных исследований сложно судить о склонности к гипо- или гиперкоагуляции у пациентов с ХСН.

Изменения системы фибринолиза

Самым изученным маркером фибринолиза является D-димер. Согласно данным отечественных и иностранных исследователей, у пациентов с ХСН уровень D-димера значимо повышается по сравнению с группой здоровых лиц. Так, в исследовании А.Г. Пронина [35] проводилась оценка уровня D-димера у 160 пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, которые были разделены на 2 группы: пациенты с ХСН и пациенты с ХСН и ТЭЛА. Было установлено, что при ХСН, даже в отсутствие ТЭЛА, уровень D-димера был на уровне 0,5–1 мг/мл, в связи с чем автором было предложено использование повышающего коэффициента и коррекция верхней границы уровня D-димера при диагностике ТЭЛА у пациентов с ХСН. В работах M. Andrzejczak-Karbowska [36] и A. Mongirdiene [37], в которых принимали участие 120 пациентов с ХСН в период компенсации, также показано повышение уровня D-димера, коррелирующее с функциональным классом ХСН.

Из данного обзора следует, что работ, оценивающих изменения системы гемостаза у пациентов с ХСН, крайне мало, и в них проводится либо оценка риска кровотечений и тромбоза, либо оценка отдельных факторов и маркеров свертывающей системы. Также отметим, что многие из них проводились в начале и середине 2000-х гг. На основании представленных результатов исследований сделать выводы о том, как в целом будет функционировать система гемостаза у пациентов с ХСН, сложно. С одной стороны, угнетение синтеза NO, повышение концентрации фактора Виллебранда, уровня агрегационных маркеров тромбоцитов, тромбина, фибриногена и D-димера может свидетельствовать о повышенной склонности к тромбообразованию, с другой стороны, повышение уровня тромбомодулина, МНО, увеличение ПТВ может указывать на склонность к гипокоагуляции, а учитывая сложные взаимодействия всех звеньев системы гемостаза, можно говорить о том, что в настоящее время мы не имеем четких представления о функционировании свертывающей системы у пациентов с данной патологией. Отметим, что существуют более точные методики оценки состояния системы ге-

мостаза, которые позволяют оценить взаимодействие всех ее элементов.

Интегральные методы оценки системы гемостаза

Существует несколько интегральных методов оценки состояния системы гемостаза. Одним из самых распространенных является тромбоэластография (ТЭГ). В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ — чашка с образцом крови, соединенная с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая, источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их, и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых — интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования — достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала, и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 — скорость его лизиса [38].

Метод ТЭГ является достаточно информативным, но имеет некоторые недостатки.

1. Для исследования используется кровь с цитратом, что, с одной стороны, является преимуществом, так как позволяет некоторое время хранить пробу крови, с другой — существенным недостатком, так как известно, что результаты могут отличаться в одной и той же пробе в зависимости от количества времени до проведения. Это связано с потреблением факторов свертывания крови, снижение активности которых и описано в работе К. Манн и соавт. [39]. В данной работе использовались образцы цитратной крови, которые исследовались при

помощи анализатора коагуляции STart (Diagnostica Stago, Asnières, Франция). Изучались пробы плазмы, полученной из цельной крови, и плазмы, полученной из крови, смешанной с цитратом в соотношении 9:1. Значительно большее количество тромбина образовывалось в пробе с нативной плазмой по сравнению с цитратной. Только добавление хлорида кальция к цитратной плазме способствовало увеличению образования тромбина, однако динамика восстановления не соответствовала контрольной пробе. Представленные данные показывают, что добавление к крови цитрата с последующим клеточным фракционированием или без него приводит к изменениям, которые необратимы замещением кальцием.

2. Отсутствие возможности оценить процесс образования тромбина.

Данных недостатков лишен метод низкочастотной пьезотромбоэластографии, разработанный отечественными учеными И.И. Тютриным и В.В. Удудом, в котором происходит исследование цельной крови без применения цитрата.

Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента (исследуемой жидкостью). Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равной автоматически. Полезным сигналом является разность амплитуд колебаний иглы в воздухе и в жидкости. Управление электромеханическим трактом осуществляет измерительная схема аппарата, а все вычисления, вывод графиков и параметров исследований, а также управление работой комплекса выполняет персональный компьютер (ПК), который использует специализированную компьютерную программу «ИКС ГЕМО-3». На рис. 3 представлена принципиальная схема АРП-01М «Меднорд» (низкочастотный пьезотромбоэластограф, НПТЭГ). Главным измерительным элементом комплекса является прецизионный пьезоэлектрический датчик (ПЭД), представляющий собой пьезоэлектрический преобразователь, который, с одной стороны, преобразует входное напряжение низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на пробное тело (игла-резонатор оригинальной конструкции), а с другой стороны,

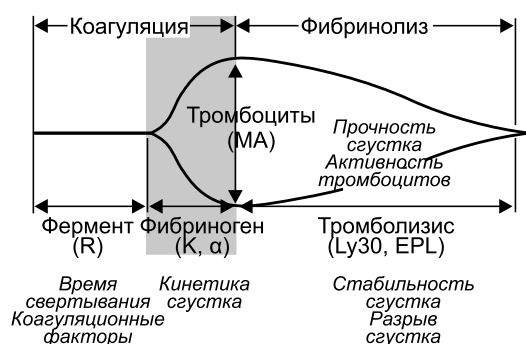


Рис. 1. Схема тромбоэластографии, тромбоэластограф TEG 5000



Рис. 2. Низкочастотный пьезотромбоэластограф «МЕДНОРД»

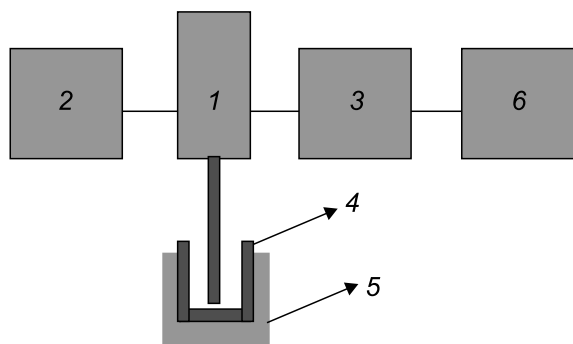


Рис. 3. Структурно-измерительная схема аппарата: 1 — пьезоэлектрический датчик; 2 — генератор импульсов; 3 — выходной операционный усилитель; 4 — измерительная ювета; 5 — термостат; 6 — информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»

преобразует механические колебания в напряжение выходного сигнала. Последний через выходной операционный усилитель (см. рис. 3) поступает на ПК, где подвергается автоматической обработке с использованием информационной компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3».

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови (А), происходящие во время коагуляции, за период «повреждение сосудистой стенки — достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции». Динамика исследуемого процесса — переход крови в ходе коагуляции из жидкого состояния в твердо-эластичное — определяется изменениями агрегатного состояния крови и регистрируется в виде интегрированной кривой НПТЭГ, каждая точка которой (А) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования (Т). На рис. 4 (см. 2-ю стр. обложки) схематично показано, как на графике НПТЭГ можно проследить все этапы коагуляционного каскада: образование протромбиназного (тромбин-активирующего) комплекса, образование тромбина, образование фибрина-мономера, фибрина-полимера, а также этап фибринолиза. По времени достижения определенных точек и по амплитуде кривой можно судить о состоянии системы гемостаза в настоящий момент времени у конкретного пациента.

В отличие от ТЭГ, метод НПТЭГ позволяет более точно оценить гемостатический потенциал исследуемой крови больного, так как, во-первых, исследуется цельная кровь без стабилизации цитратом, а во-вторых, НПТЭГ является единственным на данный момент «глобальным» тестом исследования системы гемостаза, позволяющим осуществить оценку всех этапов фибриногенеза — от инициации до образования поперечносшитого фибрина и его возможного лизиса в цельной крови. Приведем сравнение графиков, синхронно записанных на аппаратах ТЭГ и НПТЭГ в пробах здорового добровольца (рис. 5, см. 2-ю стр. обложки) [40].

Сравнительный анализ полученных графиков показывает, что первые аналитические изменения ТЭГ реги-

стрируются только на 19-й минуте и в меньшей степени позволяют оценить процессы начального этапа свертывания крови (фаза активации, образование тромбина).

Выводы

Интегральные методы исследования системы гемостаза, применяющиеся в комплексе со стандартными лабораторными методами (содержание тромбоцитов, фибриногена в крови, коагулограмма), позволяют наиболее точно оценивать общий гемостатический потенциал. Учитывая, что имеющиеся на данный момент результаты исследований системы гемостаза у пациентов с ХСН не позволяют определенно судить об особенностях работы свертывающей системы у таких больных, а исследований свертывающей системы интегральными методами не проводилось, будет перспективным выполнение такого исследования с применением методов ТЭГ и НПТЭГ. Целью данного исследования будет являться изучение особенностей функционирования свертывающей системы у пациентов с ХСН и, возможно, дальнейшей перспективной оценки эффективности и необходимости назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии таким больным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almaraz Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Eze-Nliam C., Ferguson J.F., Generoso G., Ho J.E., Kalani R., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Levine D.A., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Ma J., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G.A., Schroeder E.B., Shah S.H., Thacker E.L., VanWagner L.B., Virani S.S., Voecks J.H., Wang N.Y., Yaffe K., Martin S.S. Heart disease and Stroke Statistics—2022. Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153–639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052
3. Терешенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020:14–15. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. Chronic heart failure. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020:14–15. (In Russian)].
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.В., Галаявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кеchedzhieva С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):10–12. [Polyakov D.S., Fomin Y.I., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Baculina E.V., Vinogradova N.V., Galjavic A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziołova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shterbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH–CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):10–12. (In Russian)].
5. Глаголева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайнович Л.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П. Взаимосвязь фибрилляции предсердий

- и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):5–14. [Glagoleva D.A., Mironov N.Yu., Lainovich L.Yu., Mironova N.A., Golitsyn S.P. Interrelation of atrial fibrillation and chronic heart failure. Modern approaches to treatment. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(2):5–14. (In Russian)].
6. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y., Yin P., Hu Y. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(1):30–44. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
 7. Shantsila E., Lip G.Y. Thrombotic Complications in Heart Failure An Underappreciated Challenge. *Circulation*. 2014;130(5):387–389. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
 8. Bounameaux H., Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: a dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109:585–598. DOI: 10.1160/TH12-08-0627
 9. Al Yami M.S., Kurdi S., Abraham I. Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in medically ill patients: meta-analysis and risk/benefit assessment. *Journal of Blood Medicine*. 2018;9:25–34. DOI: 10.2147/JBM.S149202
 10. Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Поляков Д.С., Крайем Н., Фомин И.В. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. *Кардиология*. 2017;57(4):4–10. [Vinogradova N.G., Zhirkova M.M., Polyakov D.S., Kraem N., Fomin I.V. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in real clinical practice. *Cardiology*. 2017;57(4):4–10. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2430
 11. Jackevicius C.A., Lu L., Ghaznavi Z., Warner A.L. Bleeding risk of direct oral anticoagulants in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2021;14(2):207230. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230
 12. Manal M.A. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):31–98. DOI: 10.3390/ijms20133198
 13. Maréchaux S., Samson R., van Belle E., Breyne J., de Monte J., Dédrie C., Chebai N., Menet A., Banfi C., Bouabdallaoui N., Le Jemtel T.H., Ennezat P.V. Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(1):3–11. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.09.003
 14. Kishimoto S., Kajikawa M., Maruhashi T., Iwamoto Y., Matsumoto T., Iwamoto A., Oda N., Matsui S., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Goto C., Aibara Y., Nakashima A., Noma K., Higashi Y. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2017;231:181–187. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.024
 15. Fujisue K., Sugiyama S., Matsuzawa Y., Akiyama E., Sugamura K., Matsubara J., Kurokawa H., Maeda H., Hirata Y., Kusaka H., Yamamoto E., Iwashita S., Sumida H., Sakamoto K., Tsujita K., Kaikita K., Hokimoto S., Matsui K., Ogawa H. Prognostic significance of peripheral microvascular endothelial dysfunction in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation Journal*. 2015;79(12):2623–2631. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671
 16. Pearson M.J., Smart N.A. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;231:234–243. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.145
 17. Ennis S., McGregor G., Shave R., McDonnell B., Thompson A., Banerjee P., Jones H. Low frequency electrical muscle stimulation and endothelial function in advanced heart failure patients. *European Society of Cardiology — Heart Failure Journal*. 2018;5(4):727–731. DOI: 10.1002/ehf2.12293
 18. Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М., Азимова Н.З. Состояние эндотелиальной функции больных с хронической сердечной недостаточностью при различных проявлениях метаболического синдрома. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(3):76–80. [Atakhodzhaeva G.A., Rakhimov Sh.M., Azimova N.Z. The state of endothelial function in patients with chronic heart failure with various manifestations of metabolic syndrome. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;8(3):76–80. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio20158376-80
 19. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Евразийский журнал внутренней медицины*. 2014;1:24–35. [Kamilova U.K., Abdullaeva C.A. Study of indicators of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Eurasian Journal of Internal Medicine*. 2014;1:24–35. (In Russian)].
 20. Cugno M., Mari D., Meroni P.L., Gronda E., Vicari F., Frigerio M., Coppola R., Bottasso B., Borghi M.O., Gregorini L. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *British Journal of Haematology*. 2004;126:85–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
 21. Vila V., Martínez-Sales V., Almenar L., Lázaro I.S., Villa P., Reganon E. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(2):276–287. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010
 22. Chong A.Y., Freestone B., Patel J., Lim H.S., Hughes E., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial activation, dysfunction and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(5):671–675. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.113
 23. Chong A.Y., Freestone B., Lim H.S., Kistorp C., Gustafsson F., Hildebrandt P., Lip G.Y. Plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in stable outpatients with systolic heart failure: the Fredericksburg heart failure study. *International Journal of Cardiology*. 2007;119(1):80–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.07.085
 24. Chin B.S., Gibbs C.R., Blann A.D., Lip G.Y. Neither carvedilol nor bisoprolol in maximally tolerated doses has any specific advantage in lowering chronic heart failure oxidant stress: implications for beta-blocker selection. *Clinical Science*. 2003;105(4):507–512. DOI: 10.1042/CS20030172
 25. Mehta J., Mehta P. Platelet function studies in heart disease. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside. *Circulation*. 1979;60(3):497–503. DOI: 10.1161/01.cir.60.3.497
 26. Mongirdienė A., Laukaitienė J., Skipskis V., Kuršvietienė L., Liobikas J. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell Count Readings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):176. DOI: 10.3390/medicina57020176
 27. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., Nicolino A., Ubaldi S., Spallarossa P., Olivetti L., Rossettin P., Barsotti A., Ghigliotti G. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(8):648–656. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x
 28. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2004;2(4):535–545. DOI: 10.1586/14779072.2.4.535
 29. Ueland T., Aukrust P., Yndestad A., Otterdal K., Frøland S.S., Dickstein K., Kjekshus J., Gullestad L., Dams J.K. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;26(11):1101–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi132
 30. O'Connor C.M., Gurbel P.A., Serebruany V.L. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1999;83(9):1345–9. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00098-3
 31. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L., Chiang M.C., Huang W.P., Feng A.N., Lin S.J., Young M.S. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5(4):507–516. DOI: 10.1016/s1388-9842(03) 00009-6
 32. van Deursen V.M., Edwards C., Cotter G., Davison B.A., Daman K., Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M., Ponikowski P., Uemori E., Severin T., Voors A.A. Liver function, in-hospital, and post-discharge clinical outcome in patients with acute heart failure results from the relaxin for the treatment of patients with acute heart failure study. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(6):407–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.003
 33. Brisco M.A., McCauley B.D., Chen J., Parikh C.R., Testani J.M. Biochemical evidence of mild hepatic dysfunction identifies decompensated heart failure patients with reversible renal dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):739–745. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.10.005
 34. Sánchez-Lázaro I.J., Almenar L., Reganon E., Vila V., Martínez-Dolz L., Martínez-Sales V., Moro J., Agüero J., Ortiz-Martínez V., Salvador A. Inflammatory markers in stable heart failure and

- their relationship with functional class. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(3):388–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.138
35. Пронин А.Г., Валова О.А. Новые возможности оценки уровня D-димера в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;6(3):216–220. [Pronin A.G., Valova O.A. New possibilities for assessing the level of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism in patients with chronic heart failure. *N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency medical care"*. 2017;6(3):216–220. (In Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-216-220
36. Andrzejczak-Karbowska M., Irzmański R. The impact of the dosing, a 12-week physical training on the concentration of NT-proBNP and D-Dimer in patients with heart failure and impaired functional capacity in VII–X decade of life. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016;41(241):11–15. Polish. PMID: 27734814
37. Mongirdiene A., Kursvietiene L., Kasauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(9):642–657. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252600/>
38. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике атлас ТЭГ. Москва. Ньюдиамед. 2015:114. [Bulanov A.Yu. Thromboelastography in modern clinical practice atlas TAG. Moscow. Newdiamed. 2015:114. (In Russian)].
39. Mann K.G., Whelihan M.F., Butenas S., Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(10):2055–2061. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02710.x
40. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемо-

стазиологических расстройств. Томск, Издательский дом Томского государственного университета. 2016:170. [Tyutrin I.I., Udut V.V. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosis and correction of hemostatic disorders. Tomsk, Publishing House of Tomsk State University. 2016:170. (In Russian)].

Поступила 25.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Овчинников Юрий Викторович (Ovchinnikov Yuri V.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, заведующий терапевтическим отделением отраслевого клинко-диагностического центра публичного акционерного общества «Газпром», <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Паценко Михаил Борисович (Patsenko Mikhail B.) — канд. мед. наук, доцент, главный терапевт Минобороны России, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

Гуляев Николай Иванович (Gulyaev Nikolay I.) — д-р мед. наук, доцент, начальник кардиологического центра ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Лебедев Максим Александрович (Lebedev Maxim A.) — адъюнкт кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-9536-6683>