

С И Б И Р С К И Й М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л



2'2018

Научно-практическое издание

ТОМ 33



СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 33

2'2018

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р. С. Карпов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С. В. Попов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Ю. Б. Лишманов, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор
(Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Я. Д. Анфиногенова, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г. В. Артамонова, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

И. П. Артюхов, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

С. А. Афанасьев, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л. И. Афтanas, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

Л. С. Барбараш, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О. Л. Барбараш, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А. В. Врублевский, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А. А. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Н. П. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

В. В. Гафаров, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

А. П. Дергилев, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

А. В. Евтушенко, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

В. В. Калюжин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А. М. Караськов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

И. А. Ковалев, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

С. И. Колесников, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

В. А. Кузнецов, д-р мед. наук, профессор (Тюмень, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

С. А. Некрылов, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

И. В. Осипова, д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Российская Федерация)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoj-terapii/>

В. П. Пузырев, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А. Н. Репин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В. В. Рябов, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

А. Н. Сумин, д-р мед. наук (Кемерово, Российская Федерация)
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

И. А. Трубачева, д-р. мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

В. А. Труфакин, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

С. Ф. Фоминых, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

Е. Л. Чойнзонов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Е. В. Шляхто, академик РАН, д-р. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Yi Zhang, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Yu.G. Kzhyshkowska, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Frantisek Kolar, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

Navin C. Nanda, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Fausto J. Pinto, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Jan Janousek, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Ответственный секретарь **С. И. Карась**
Редакторы: **О. М. Рудникович, Н. Н. Исаева**
Переводчик **М. Э. Кодзаев**
Логистик **Д. А. Дедков**
Менеджер **Т. В. Тихонова**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2015 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Дата выхода в свет 18.07.2018.

Цена – свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ
Тел./факс (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:
<http://cardiotomsk.elpub.ru>

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 33

2'2018

FOUNDER AND PUBLISHER

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences*

EDITOR-IN-CHIEF

R. S. Karpov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

S. V. Popov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Yu. B. Lishmanov, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

EDITORIAL STAFF

Y. Anfinogenova, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

G. V. Artamonova, MD, PhD, Prof. (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

I. P. Artyukhov, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

S. A. Afanasiev, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

L. I. Aftanas, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

L. S. Barbarash, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

O. L. Barbarash, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

A. V. Vrublevsky, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

A. A. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

N. P. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

V. V. Gafarov, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Yu. I. Grinshtein, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

A. P. Dergilev, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

A. V. Evtushenko, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

V. V. Kalyuzhin, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

A. M. Karaskov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

I. A. Kovalev, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

S. I. Kolesnikov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

V. A. Kuznetsov, MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

S. A. Nekrylov, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

I. V. Osipova, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russian Federation)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

V. P. Puzyrev, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

A. N. Repin, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

V. V. Ryabov, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

A. N. Sumin, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

I. A. Trubacheva, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

V. A. Trufakin, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

S. F. Fominykh, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

E. L. Choizonov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

E. V. Shlyakhto, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (St.-Petersburg, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Yi Zhang, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Yu. G. Kzhyshkowska, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Frantisek Kolar, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

Navin C. Nanda, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Fausto J. Pinto, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Jan Janousek, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

Editorial Board

Managing Editor **S.I. Karas**
Editors: **O. M. Rudnikovich, N. N. Isaeva**
Translator **M. E. Kodzayev**
Logistic **D. A. Dedkov**
Manager **T. V. Tikhonova**

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR). PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2015) for publication of investigations' results.

Date of issue 18.07.2018.

Free price.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС
Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:
<http://cardiotomsk.elpub.ru>

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 8 Editorial

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS

- Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю.** 9 **Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarskii S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu.**
Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации
Blood Pressure Variability as a Factor of Better Cardioprotective Efficacy of Renal Denervation
- Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А., Демьянов С. В.** 16 **Alekseeva Ya. V., Vyshlov E. V., Markov V. A., Demyanov S. V.**
Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии
Deferred Stent Implantation in Patients with St-Segment Elevation Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis
- Цой Е. И., Вышлов Е. В., Трусов В. Б.** 21 **Tsoi E. I., Vyshlov E. V., Trusov V. B.**
Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом
The Using of Polyprenol-Containing Drug in Patients with Acute Coronary Syndrome
- Кручинкина Е. В., Рябова Т. Р., Роговская Ю. В., Баталов Р. Е., Рябов В. В.** 26 **Kruchinkina E. V., Ryabova T. R., Rogovskaya Yu. V., Batalov R. E., Ryabov V. V.**
Характеристика клинического течения и структурно-функционального состояния левого желудочка при декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных ишемической хронической сердечной недостаточностью и воспалением миокарда
Characteristics of Clinical Current and Structural-Functional State of Left Ventricular in Decompensation of Chronic Heart Failure in Patients with Ischemic Chronic Heart Failure with Systolic Dysfunction and Inflammation of the Myocardium

- Мишкина А. И., Завадовский К. В., Гуля М. О., Саушкин В. В., Лебедев Д. И., Лишманов Ю. Б.** 35 **Mishkina A. I., Zavadovskiy K. V., Gulya M. O., Saushkin V. V., Lebedev D. I., Lishmanov Yu. B.**
Состояние симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза
Cardiac Sympathetic Activity, Myocardial Perfusion and Heart Contractility in Patients with Ischaemic and Non-Ischaemic Heart Failure

- Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Дьячков С. М., Криночкин Д. В.** 42 **Shirokov N. E., Kuznetsov V. A., Soldatova A. M., Diachkov S. M., Krinochkin D. V.**
Динамика механической диссинхронии у пациентов с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения
Dynamics of Mechanical Dyssynchrony in Patients with Superresponse to Cardiac Resynchronisation Therapy with a Long-Term Follow-Up

- Кириллова В. В.** 51 **Kirillova V. V.**
Ультразвуковые критерии эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности
Ultrasound Criteria of the Diuretic Therapy Effectiveness in Chronic Heart Failure

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELP TO PHYSICIAN

- Толстов С. Н., Салов Н. А., Ребров А. П.** 56 **Tolstov S. N., Salov I. A., Rebrov A. P.**
Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического периода
Changes of Cardiometabolic Risk Factors in Early and Long-Term Use of Menopausal Hormone Therapy in Women of the Climacteric Period

- Привалова Н. И., Поддубная О. А.** 64 **Privalova N. I., Poddubnaya O. A.**
Влияние немедикаментозной реабилитации на клинические и лабораторные показатели пациентов с синдромом раздраженного кишечника
The Impact of Non-Pharmacological Rehabilitation on the Performance of the Clinical and Laboratory Status of Patients with Irritable Bowel Syndrome

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кзышковская Ю. Г., Рябов В. В.** 70 **Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Kzhyshkowska J. G., Ryabov V. V.**
Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований
Phenotypic Heterogeneity of Cardiac Macrophages during Wound Healing Following Myocardial Infarction: Perspectives in Clinical Research

- Королева Ю. А., Зарубин А. А., Марков А. В., Казанцев А. Н., Барбараш О. Л., Назаренко М. С.** 77 **Koroleva Iu. A., Zarubin A. A., Markov A. V., Kazancev A. N., Barbarash O. L., Nazarenko M. S.**
 Анализ связи уровня метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий
 Analysis of the Association of the Methylation Levels of *MIR10B* and *MIR21* Genes in Blood Leukocytes with Advanced Carotid Atherosclerosis

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**

**SOCIAL MEDICINE
AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**

- Каюмова М. М., Гакова Е. И., Горбунова Т. Ю., Акимов А. М., Кузнецов В. А., Гафаров В. В.** 83 **Kayumova M. M., Gakova E. I., Gorbunova T. Yu., Akimov A. M., Kuznetsov V. A., Gafarov V. V.**
 Ассоциации соматических факторов риска ишемической болезни сердца и уровней враждебности у мужчин открытой городской популяции
 Associations of Somatic Risk Factors of Coronary Heart Diseases and Levels of Hostility of Men of Open City Population

- Казимов М. А., Алиева Р. Х., Казимова В. М.** 90 **Kazimov M. A., Aliyeva R. Kh., Kazimova V. M.**
 Оценка физического развития и питания студентов-медиков
 Evaluation of Physical Development and Nutrition of Medical Students

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

- С.А. Некрылов** 97 **Nekrylov S. A.**
 Роль профессора А. А. Линдстрема в развитии дерматологии и венерологии в Сибири
 The Role of Professor A. A. Lindstrom in the Development of Dermatology and Venereology in Siberia

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 100 **INFORMATION FOR AUTHORS**



ОТ РЕДАКЦИИ

Глубокоуважаемые коллеги!

Второй номер издания «Сибирский медицинский журнал» за 2018 год не совсем обычен.

Он представляет собой уникальное сочетание работ, первыми авторами которых являются финалисты конкурса молодых ученых, проводившегося в рамках Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (РФ, г. Томск, 24–26 апреля 2018 г.), и статей, подготовленных опытными исследователями, многолетними партнерами нашего журнала. Молодые исследователи заслужили право опубликовать свои работы, пройдя серьезную экспертизу на этапе заочного тура конкурса и продемонстрировав научную зрелость при обсуждении исследований на этапе очного тура. Некоторые из них стали победителями и призерами в номинации клинических и фундаментальных исследований Конкурса молодых ученых, проведенного в рамках указанного выше форума. Этот факт служит дополнительным подтверждением высокого качества представленных в номере работ молодых авторов. Надеемся, что в перспективе эти молодые ребята будут гордиться публикацией своих первых статей на страницах нашего журнала, а мы, в свою очередь, будем рады видеть исследо-

вателей, начинавших научную карьеру с публикации статей в «Сибирском медицинском журнале», в числе ведущих ученых России и мира.

Фокусом данного номера являются сердечно-сосудистые заболевания как ключевая социально значимая проблема современной России. Наряду с этим рассматривается также целый ряд проблем в области общественного здоровья, гастроэнтерологии и ревматологии. Надеюсь, вы получите удовлетворение от знакомства с номером.

Искренне ваш,

*главный редактор журнала,
научный руководитель НИИ кардиологии,
академик РАН
Р. С. Карнов*

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / CLINICAL INVESTIGATIONS

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15>
УДК 616.12-007.61:612.146.3



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК ФАКТОР ЛУЧШЕЙ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Е. С. Ситкова^{1*}, В. Ф. Мордовин¹, С. Е. Пекарский¹, Т. М. Рипп^{1, 2}, А. Ю. Фальковская¹,
Т. Р. Рябова¹, О. В. Мочула¹, В. Ю. Усов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Цель: изучить кардиопротективную эффективность ренальной денервации у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью артериального давления.

Материал и методы. Исходно, через 6 и 12 мес. после ренальной денервации 84 пациентам выполнено суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием. Пациенты были поделены на две группы: 1-я группа — с нормальной ($SSD < 15$ мм рт. ст., $n=28$) и 2-я группа — с повышенной вариабельностью артериального давления ($SSD \geq 15$ мм рт. ст., $n=56$).

Результаты. По результатам эхокардиографии масса миокарда левого желудочка во 2-й группе снизилась через 6 мес. на 6,9% ($p=0,036$), через 12 мес. на 9,6% ($p=0,029$). По данным магнитно-резонансной томографии через 12 мес. масса миокарда левого желудочка регрессировала на 15,2% ($p=0,010$), а объем субэндокардиального повреждения — на 28,8% ($p=0,039$). В 1-й группе изменений не было.

Заключение. Лучший регресс гипертрофии левого желудочка и объема субэндокардиального повреждения после ренальной денервации отмечается у пациентов с повышенной вариабельностью артериального давления.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, кардиопротективная эффективность, вариабельность артериального давления, субэндокардиальное повреждение, ренальная денервация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 9–15. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15>

BLOOD PRESSURE VARIABILITY AS A FACTOR OF BETTER CARDIOPROTECTIVE EFFICACY OF RENAL DENERVATION

E. S. Sitkova^{1*}, V. F. Mordovin¹, S. E. Pekarskii¹, T. M. Ripp^{1, 2}, A. Yu. Falkovskaya¹, T. R. Ryabova¹,
O. V. Mochula¹, V. Yu. Usov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Aim: to study the cardioprotective efficacy of renal denervation in patients with normal and increased blood pressure variability.

Material and Methods. Initially, at 6 and 12 months after renal denervation 84 patients were evaluated by 24-h blood pressure, Doppler echocardiogram and cardiac contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Retrospectively, all patients were divided into two groups: the 1st — with normal (SSD<15 mm Hg, $n=28$) and the 2nd — with high 24-h blood pressure variability (SSD \geq 15 mm Hg, $n=56$).

Results. Left ventricular mass reduced in the 2nd group at 6 month by 6.9% ($p=0.036$), at 12 month by 9.6% ($p=0.029$). By magnetic resonance imaging in the 2nd group left ventricular mass reduced at 12 month by 15.2% ($p=0.010$), volume of subendocardial damage — by 28.8% ($p=0.039$). There were no changes in the 1st group.

Conclusion. After renal denervation left ventricular hypertrophy and subendocardial damage reduce better in patients with high blood pressure variability than in normal.

Keywords: resistant hypertension, cardioprotective efficacy, blood pressure variability, subendocardial damage, renal denervation

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarskii S. E., Ripp T. M., Falkovskaya A. Yu., Ryabova T. R., Mochula O. V., Usov V. Yu. Blood Pressure Variability as a Factor of Better Cardioprotective Efficacy of Renal Denervation. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 9–15. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15>

Введение

Определение variability артериального давления (АД) в настоящее время занимает одну из ключевых позиций при диагностическом обследовании пациента с артериальной гипертензией (АГ). Несмотря на то что официально variability АД не числится в перечне критериев стратификации риска у пациентов с АГ [1], ее роль в определении кардиоваскулярного прогноза неоспорима. В основе повышения variability, как известно, лежит симпатическая гиперактивация, что доказанно связано с повышением риска мозговых инсультов и коронарных событий, формированием органических осложнений и повышением летальности в целом [2]. Особенно высокая значимость этого фактора отмечена для пациентов с резистентной АГ. Имеющиеся научные работы создают обширную доказательную базу в отношении симпатической гиперактивации у пациентов данной категории, а также в отношении прямых влияний снижения активности симпатической нервной системы (СНС) на регресс кардиальных изменений. При этом снижение variability АД под влиянием лечения значимо сопряжено с уменьшением риска развития коронарных событий и инсульта на 14 и 23% соответственно [3].

Для пациентов с резистентной АГ усугубление прогноза дополнительно обусловлено крайне высокой распространенностью кардиальных изменений, в частности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и снижения коронарного резерва. Несмотря на имеющиеся публикации, свидетельствующие о снижении АД [4, 5], уровня симпатической гиперактивации, улучшении отдельных структурно-функциональных показателей сердца [6], очевидно, что кардиопротективный эффект ренальной денервации весьма неоднороден. Тем не менее в сравнительном анализе снижения variability АД преимущество закреплено за ренальной денервацией в сопоставлении с фармакотерапией [7].

Цель нашего исследования: изучение кардиопротективной эффективности ренальной денервации у пациентов с нормальной и повышенной variability АД.

Материал и методы

После подписания информированного согласия ренальная денервация была выполнена 84 больным с резистентной АГ, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. Проведение исследования было одобрено комитетом по Биомедицинской этике при НИИ кардиологии. Ретроспективно, на основании исходных данных суточного мониторирования АД (СМАД) пациенты были поделены на две группы: 1-я группа — с нормальной variability АД — стандартное отклонение систолического АД SSD < 15 мм рт. ст. (12,8 \pm 1,7 мм рт. ст.), $n=28$ и 2-я группа — с повышенной — SSD \geq 15 мм рт. ст. (19,8 \pm 3,2 мм рт. ст.), $n=56$.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Абсолютное количество	%
Всего больных	84	100
Мужчины/женщины	42/42	50/50
Возраст, годы	55,0 \pm 9,1	
САД/ДАД, мм рт. ст.	160,9 \pm 19,4/92,0 \pm 16,1	
ЧСС, уд. в мин	68,1 \pm 10,2	
СД 2-го типа	32	38,1
НТУ	14	16,7
Дислипидемия	70	83,3
Курение	32	38,1
ИМТ, кг/м ²	33,3 \pm 5,9	
ИБС как ассоциированное заболевание	18	21,4
ХСН как ассоциированное заболевание	19	22,6
ОНМК в анамнезе	15	17,9
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	6	7,1

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; СД — сахарный диабет; НТУ — нарушение толерантности к углеводам; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Исходно, через 6 и 12 мес. после ренальной денервации пациентам выполнено СМАД, трансторакальная доплер-эхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с отсроченным контрастированием.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате экспертного класса (EnVisor C HD, Philips) в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов. ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ значениях индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у женщин >95 г/м², а у мужчин >115 г/м² в соответствии с рекомендациями Американского общества по ЭхоКГ от 2015 г. [8]. Для анализа использованы показатели толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ИММЛЖ.

МРТ сердца с контрастированием выполнена 35 пациентам. У всех обследованных отсутствовали клинические проявления ИБС, анамнестические указания на перенесенный инфаркт или воспалительные заболевания миокарда. Значимый коронарный атеросклероз исключен по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ) или коронароангиографии (КАГ). МРТ миокарда с контрастированием выполнялась по стандартному протоколу на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). Последовательно производилось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, а также кино-МРТ, контрастированная МРТ в режиме «Инверсия с восстановлением» с синхронизацией по дыханию и ЭКГ на конец диастолы по длинной и короткой осям ЛЖ. Через 8–15 мин после болюсного внутривенного введения контрастного препарата-парамагнетика (Гадовист 0,5 ммоль/мл) в дозировке 0,1 мл/1 кг массы тела проводилось исследование с отсроченным контрастированием в режиме «Инверсия с восстановлением». Изучению подверглись ММЛЖ и суммарный объем включения контрастного препарата в стенку миокарда ЛЖ ($V_{вкл}$).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica ver. 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения выборки определялось с использованием критерия Шапиро — Уилкса. При нормальном законе распределения анализ основывался на *t*-критерии Стьюдента, данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Анализ данных МРТ проводился с использованием непараметрических методов, учитывая асимметричную диаграмму распределения: критерий Манна — Уитни при анализе независимых групп и критерий знаков в случае сравнительного анализа двух зависимых переменных. Данные в этом случае представлены в виде $Me [LQ;UQ]$, где Me — медиана, а LQ и UQ — нижний и верхний квартиль. Динамика АД и показателей ЭхоКГ отражена в виде M и 95%-го доверительного интервала (CI). Статистическая значимость уровня различий определялась при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По результатам СМАД общая выборка обследованных пациентов была поделена на две группы: 1-я группа — пациенты с нормальной вариабельностью САД (менее 15 мм рт. ст., $n=28$), равной $12,8 \pm 1,7$ мм рт. ст., 2-я группа — пациенты с повышенной вариабельностью САД (более 15 мм рт. ст., $19,8 \pm 3,2$ мм рт. ст.) в количестве 56 человек. Количество пациентов с повышенной вариабельностью АД, преобладающее в исходе наблюдения (66%), значительно снизилось уже через 6 (61%) и 12 мес. (48%) после ренальной денервации. Сравнительная характеристика сравниваемых групп по исходным данным представлена в таблице 2.

При сопоставимых исходных значениях АД, ЧСС и выраженности кардиальных изменений антигипертензивный эффект был значимым в обеих группах ($p < 0,01$) и сопоставимым при межгрупповом анализе через 6–10,6 (–12...–59) / 7,5 (–5...–38) и 14,8 (–25,8...–67) / 7,6

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД в исходе наблюдения

Показатели	1-я группа (n=28) <i>M</i> ± <i>SD</i>	2-я группа (n=56) <i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	57,3±8,9	53,8±9,0	0,09
СМАД			
САД/ДАД, мм рт. ст.	159,1±21,8/90,8±16,6	161,8±18,1/92,5±15,9	0,65
ЧСС, уд. в мин	65,4±8,8	69,4±10,7	0,09
ЭхоКГ			
ММЛЖ, г	268,9±56,9	296,6±96,6	0,45
ЗСЛЖ, мм	12,6±1,6	13,6±2,4	0,04
МЖП, мм	14,1±2,3	14,7±2,9	0,30
Антигипертензивная терапия, группы препаратов	3,7±0,8	4,0±1,1	0,10
Показатели	1-я группа (n=13) <i>Me</i> [LQ;UQ],	2-я группа (n=22) <i>Me</i> [LQ;UQ],	<i>p</i>
МРТ			
• Объем включения контраста, см ³	2,41 [1,47;3,52]	1,91 [1,14;2,76]	0,34
• ММЛЖ, г	287,0 [197,3;297,5]	218,9 [176,3;327,9]	0,83

(-11,1...-37) мм рт. ст., $p>0,05$ и 12 мес. — 9,8 (-35...-40) / 6,6 (-18...-22) и 16,8 (-31...-66) / 9,5 (-15...-33,4) мм рт. ст., $p>0,05$.

По результатам ЭхоКГ признаки ГЛЖ до проведения ренальной денервации выявлены у 84,5%, из них 22 пациента (78,6%) 1-й группы ($136,9\pm 32,6$ г/м²) и 47 (83,9%) — 2-й группы ($143,2\pm 35,3$ г/м²).

Анализ исходных ЭхоКГ данных документировал значительно большую толщину ЗСЛЖ у пациентов 2-й группы ($12,6\pm 1,6$ и $13,6\pm 2,4$ мм, $p=0,041$). Несмотря на это, через 6 мес. во 2-й группе отмечен больший регресс ГЛЖ, статистически значимый для МЖП (-0,3 (-3,0...-1,5) и 0,4 (-2,5...-5) мм, $p=0,038$), ЗСЛЖ (-0,4 (-2,5...-1,5) и 0,4 (-2...-6,1) мм, $p=0,014$), ММЛЖ (-13,4 (-84...-60) и 11,3 (-88...-96) г, $p=0,037$) и ИММЛЖ (-7,5 (-43,5...-28,9) и 4,8 (-46,9...-78,4) г/м², $p=0,028$) с сохранением значимого уровня различий через 12 мес. для регресса толщины ЗСЛЖ — 0,5 (-2,5...-2) и 0,2 (-3...-4,6) мм, $p=0,049$.

У пациентов 2-й группы по данным внутригруппового анализа снижение ММЛЖ отмечается на всех сроках наблюдения, отмечена тенденция к снижению ИММЛЖ через год после ренальной денервации (табл. 3).

В 1-й группе пациентов к окончанию наблюдения отсутствовала динамика изучаемых ЭхоКГ показателей (табл. 4).

По результатам МРТ сердца с контрастированием, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, лучший и статистически достоверный регресс патологических изменений отмечен во 2-й группе. Так, через год после ренальной денервации общий объем накопленного контраста и ММЛЖ статистически значимо регрессировали у пациентов с высокой вариабельностью АД (табл. 5). В группе сравнения положительная динамика не коснулась ни одного из изучаемых показателей, значения которых остались сопоставимы с исходными на всех сроках обследования (табл. 6).

Обсуждение результатов

О более высоком уровне симпатической активности у пациентов с резистентной АГ, сопряженной с ГЛЖ, против пациентов той же патологии без ГЛЖ свидетельствуют данные исследования, проведенного в 2015 г. [9], что достоверно ассоциировано с поражением органов-мишеней [10]. Значительное преобладание частоты встреча-

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с высокой вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатели	Исход $M\pm SD$, $n=47$	6 мес. ($M\pm SD$, p), $n=40$	12 мес. ($M\pm SD$, p), $n=39$
ИММЛЖ, г/м ²	143,2±35,3	136,0±35,8, $p=0,069$	132,5±31,1, $p=0,055$
ММЛЖ, г	296,6±96,6	276,0±80,1, $p=0,036$	268,1±71,4, $p=0,029$

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с нормальной вариабельностью в динамике наблюдения при исключении пациентов без исходной ГЛЖ

Показатели	Исход $M\pm SD$, $n=22$	6 мес. ($M\pm SD$, p), $n=21$	12 мес. ($M\pm SD$, p), $n=19$
ИММЛЖ, г/м ²	131,3±23,3	139,5±30,9, $p=0,048$	129,5±25,1, $p=0,256$
ММЛЖ, г	268,9±56,9	285,4±65,2, $p=0,064$	262,5±59,5, $p=0,522$
ЗСЛЖ, мм	12,8±1,7	13,2±1,6, $p=0,028$	13,0±1,6, $p=0,057$

Таблица 5

Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием во 2-й группе

Показатели	Исход (Ме [LQ;UQ]), $n=22$	6 мес. (Ме [LQ;UQ], p), $n=21$	1 год (Ме [LQ;UQ], p), $n=16$
$V_{\text{вкл}}$, см ³	1,91 [1,14;2,76]	1,48 [0,96;1,70] $p=0,121$	1,36 [0,71;2,04] $p=0,039$
ММЛЖ, г	218,9 [176,3;327,9]	219,3 [182,0;290,4] $p=0,383$	185,7 [163,8;220,6] $p=0,010$

Примечание: $V_{\text{вкл}}$ — объем включения парамагнетика в миокард.

Таблица 6

Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием в 1-й группе

Показатели	Исход (Ме [LQ;UQ]), $n=13$	6 мес. (Ме [LQ;UQ], p), $n=12$	1 год (Ме [LQ;UQ], p), $n=9$
$V_{\text{вкл}}$, см ³	2,41 [1,47;3,52]	1,55 [0,98;2,14] $p=0,228$	1,21 [0,65;2,32] $p=0,182$
ММЛЖ, г	287,0 [197,3;297,5]	210,6 [162,1;283,5] $p=0,386$	174,8 [144,7;287,0] $p=0,505$

емости и выраженности ГЛЖ и диастолической дисфункции у пациентов с неконтролируемой АГ и повышенной вариабельностью АД против пациентов того же профиля, но с нормальными ее значениями подтверждено результатами бразильского исследования [11] и согласуется с полученными нами результатами в этом аспекте.

Накопленный опыт свидетельствует в пользу значительного снижения симпатической гиперактивации под влиянием ренальной денервации, что подтверждается регрессом ЧСС независимо от присутствия в терапии β-адреноблокаторов [12], снижением вариабельности ритма сердца и АД, норэпинефрин спил-овера в крови, нейропептида Y. В нашем исследовании также достигнуто уменьшение количества пациентов с повышенными значениями вариабельности АД, что в условиях неизменной гипотензивной терапии отражает снижение гиперсимпатикотонии.

Вариабельность АД, отражающая состояние вегетативной нервной системы, тесно связана с риском поражения миокарда, в частности с дисфункцией левого желудочка и его структурными изменениями [13]. Это объясняет лучший кардиопротективный эффект ренальной денервации в нашем исследовании у пациентов с повышенной вариабельностью АД и создает объективные предпосылки для формирования приоритетной группы для использования метода ренальной денервации.

Выводы

Регресс ГЛЖ и субэндокардиального повреждения через 1 год после ренальной денервации проявляется лучше у пациентов с повышенной вариабельностью АД.

Литература

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., DeBarker G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viiqimaa M., Waeber B., Zannad F. Task Force Members. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2013; 31(7): 1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Rothwell M., Howard C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J., Dahlöf B., Sever P., Poulter N. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375(9718): 895–905. <https://doi.org/10.1016/j.lancet.2017.12.016>.
- Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc. J. Afr*. 2010; 21(2): 115–116.
- De Jager R. L., Sanders M. F., Bots M. L., Lobo M. D., Ewen S., Beftink M. M., Böhm M., Daemen J., Dörr O., Hering D., Mahfoud F., Nef H., Ott C., Saxena M., Schmieder R. E., Schlaich M. P., Spiering W., Tonino P. A., Verloop W. L., Vink E. E., Voncken E. J., Voskuil M., Worthley S. G., Blankstijn P. J. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin. Res. Cardiol*. 2016; 105(9): 755–762. DOI: 10.1007/s00392-016-0984-y.
- Böhm M., Mahfoud F., Ukena C., Hoppe U. C., Narkiewicz K., Negoita M., Ruilope L., Schlaich M. P., Schmieder R. E., Whitbourn R.,

- Williams B., Zeymer U., Zirlik A., Mancia G.; GSR Investigators. First Report of the Global SYMPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(4): 766–774. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010.
- Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Семке Г. В., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Крылов А. Л. Кардиопротективные возможности ренальной денервации при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(6): 559–567. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
- De la Sierra A., Pareja J., Armario P., Barrera Á., Yun S., Vázquez S., Sans L., Pascual J., Oliveras A. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am. J. Hypertens*. 2017; 30(1): 37–41. DOI: 10.1093/ajh/hpw085.
- Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi R., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. W. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16(3): 233–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Ozel E., Tastan A., Ozturk A., Ozcan E. E. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Hellenic. J. Cardiol*. 2015; 56(6): 501–506.
- Schlaich M. P., Kaye D. M., Lambert E., Somerville M., Socratous F., Esler M. D. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108(5): 560–565. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
- Wittke E. I., Fuchs S. C., Moreira L. B., Foppa M., Fuchs F. D., Gus M. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function. *Hum. Hypertens*. 2016; 30(8): 483–487. DOI: 10.1038/jhh.2015.106.
- Böhm M., Ukena C., Ewen S., Linz D., Zivanovic I., Hoppe U., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Negoita M., Schmieder R., Williams B., Zeymer U., Zirlik A., Mancia G., Mahfoud F.; Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY-Registry. *J. Hypertens*. 2016; 34(12): 2480–2486. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001085.
- Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Biló G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G. A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J. M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L. M., Shennan A., Staessen J. A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens*. 2014; 32: 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.

References

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., DeBarker G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viiqimaa M., Waeber B., Zannad F. Task Force Members. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2013; 31(7): 1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

2. Rothwell M., Howard C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J., Dahlöf B., Sever P., Poulter N. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375(9718): 895–905. <https://doi.org/10.1016/j.lancet.2017.12.016>.
3. Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc. J. Afr.* 2010; 21(2): 115–116.
4. De Jager R. L., Sanders M. F., Bots M. L., Lobo M. D., Ewen S., Beftink M. M., Böhm M., Daemen J., Dörr O., Hering D., Mahfoud F., Nef H., Ott C., Saxena M., Schmieder R. E., Schlaich M. P., Spiering W., Tonino P. A., Verloop W. L., Vink E. E., Vonken E. J., Voskuil M., Worthley S. G., Blankestijn P. J. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin. Res. Cardiol.* 2016; 105(9): 755–762. DOI: 10.1007/s00392-016-0984-y.
5. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C., Hoppe U. C., Narkiewicz K., Negroita M., Ruilope L., Schlaich M. P., Schmieder R. E., Whitbourn R., Williams B., Zeymer U., Zirluk A., Mancia G.; GSR Investigators. First Report of the Global SYMPLICITY Registry on the Effect of Renal Artery Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(4): 766–774. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010.
6. Ripp T. M., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ryabova T. R., Zlobina M. Z., Semke G. V., Falkovskaya A. Y., Sitkova E. A., Lichikaki V. A., Krylov A. L. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014; 20(6): 559–567 (In Russ). DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
7. De la Sierra A., Pareja J., Armario P., Barrera A., Yun S., Vázquez S., Sans L., Pascual J., Oliveras A. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am. J. Hypertens.* 2017; 30(1): 37–41. DOI: 10.1093/ajh/hpw085.
8. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi R., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. W. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16(3): 233–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
9. Ozel E., Tastan A., Ozturk A., Ozcan E. E. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Hellenic. J. Cardiol.* 2015; 56(6): 501–506.
10. Schlaich M. P., Kaye D. M., Lambert E., Sommerville M., Socratous F., Esler M. D. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108(5): 560–565. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
11. Wittke E. L., Fuchs S. C., Moreira L. B., Foppa M., Fuchs F. D., Gus M. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function. *Hum. Hypertens.* 2016; 30(8): 483–487. DOI: 10.1038/jhh.2015.106.
12. Böhm M., Ukena C., Ewen S., Linz D., Zivanovic I., Hoppe U., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Negroita M., Schmieder R., Williams B., Zeymer U., Zirluk A., Mancia G., Mahfoud F.; Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY-Registry. *J. Hypertens.* 2016; 34(12): 2480–2486. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001085.
13. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G. A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J. M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L. M., Shennan A., Staessen J. A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A,

Zhang Y. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1359–1366. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.

Поступила 30.03.2018

Received March 30.2018

Информация о вкладе авторов

Ситкова Е. С. — отбор больных для проведения исследования, курация, анализ данных мониторинга АД, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.

Мордовин В. Ф. — руководство научной темой исследования, окончательное утверждение статьи для печати.

Пекарский С. Е. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных.

Рипп Т. М. — статистический анализ полученных данных, интерпретация результатов.

Фальковская А. Ю. — отбор пациентов для исследования, курация больных, выполнение суточного мониторинга АД.

Рябова Т. Р. — проведение эхокардиографического исследования.

Мочула О. В. — выполнение магнитно-резонансной томографии миокарда с контрастированием.

Усов В. Ю. — выполнение магнитно-резонансной томографии миокарда с контрастированием, проверка статистических данных статьи, касающихся использования томографического метода.

Сведения об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна*, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: rrttom@mail.ru.

Мочула Ольга Витальевна, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: ussov1962@yandex.ru.

Information about the authors

Sitkova Ekaterina S.*, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Mordovin Viktor F., Professor, Dr. Sci. (Med.), the head of Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Pekarskii Stanislav E., Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Ripp Tatyana M., Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor of Siberian State Medical University.
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Falkovskaya Alla Yu., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Ryabova Tamara R., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: rrttom@mail.ru.

Mochula Olga V., Junior Researcher, Department of X-ray and Tomography Diagnostic Methods Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Usov Vladimir Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: ussov1962@yandex.ru.

ОТСРОЧЕННОЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Я. В. Алексеева^{1*}, Е. В. Вышлов^{1, 2}, В. А. Марков^{1, 2}, С. В. Демьянов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Актуальность. Последние исследования доказали, что феномен no-reflow является независимым предиктором ремоделирования левого желудочка. Большое значение в формировании данного феномена играет фрагментация тромба с дистальной эмболизацией мелких сосудов, которые нередко возникают как осложнение чрескожного коронарного вмешательства при разрушении тромба. Попытки предотвратить развитие микроваскулярной обструкции привели к созданию отсроченного стентирования.

Цель: изучить безопасность и эффективность двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы. В исследование включено 12 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. При проведении экстренной коронароангиографии был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии при наличии кровотока ТМБ 2–3. Данным пациентам экстренное стентирование не выполняли, а в течение суток продолжали противотромботическую терапию. Через сутки выполнялась повторная коронароангиография и стентирование остаточного стеноза.

Результаты. У всех пациентов по результатам повторной коронароангиографии наблюдался положительный ангиографический результат в виде регрессии тромба. Стентирование коронарных артерий у всех больных происходило без осложнений: феномена no-reflow, летальных исходов и коронарных событий не наблюдалось.

Выводы. Двухэтапная реваскуляризация с отсроченным на сутки стентированием при массивном тромбозе инфаркт-связанной коронарной артерии у больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с агрессивной противотромботической терапией является безопасной тактикой лечения и может быть использована в клинической практике для снижения риска развития феномена no-reflow.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, феномен no-reflow, чрескожное коронарное вмешательство

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Марков В. А., Демьянов С. В. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 16–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-16-20>

DEFERRED STENT IMPLANTATION IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND MASSIVE CORONARY THROMBOSIS

Ya. V. Alekseeva^{1*}, E. V. Vyshlov^{1, 2}, V. A. Markov^{1, 2}, S. V. Demyanov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

By researches it is proved that the phenomenon of no-reflow is an independent predictor of remodeling of the left ventricle at the moment. Particular importance in formation of this phenomenon is the fragmentation of a thrombus with distal embolization of small vessels, which often arise as a complication of the percutaneous coronary intervention during the destruction of a thrombus. Attempts to prevent the development of microvascular obstruction led to the creation of delayed stenting.

The Purpose: assessing the efficacy and safety of deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and massive coronary thrombosis.

Material and Methods. 12 patients with STEMI are included in a research. In the course of emergency coronary angiography was performed a massive thrombosis of the infarct-related coronary artery was observed with TIMI 2–3 blood flow. The emergency stenting wasn't carried out to these patients, but continued anti-thrombotic therapy within 24 hours. After one day, repeated the coronary angiography was performed and, according to the indications, performed stenting of residual stenosis.

Results. Development of the phenomenon of no-reflow, deaths and coronary events due to reocclusion of the infarct-related coronary artery at all patients wasn't observed. Also, all patients had a positive angiographic result in the form of regurgitation of the thrombus as a result of repeated the coronary angiography.

Conclusion. Two-stage revascularization with delayed-on-day stenting with massive thrombosis of the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction combined with aggressive antithrombotic therapy may be use in clinical practice to reduce the risk of developing the no-reflow phenomenon.

Keywords: myocardial infarction, no-reflow phenomenon, percutaneous coronary intervention

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Alekseeva Ya. V., Vyshlov E. V., Markov V. A., Demyanov S. V. Deferred Stent Implantation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 16–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-16-20>

Введение

В большинстве случаев инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) обусловлен острой окклюзией коронарной артерии. В лечении главной целью является проведение ранней реперфузионной терапии [1, 2]. На сегодня, согласно рекомендациям, методом выбора у пациентов с ИМпST является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Однако, несмотря на выполнение реперфузионных мероприятий в указанные сроки, не всегда удается добиться полного восстановления кровотока. Одной из наиболее частых причин недостижения полноценной перфузии миокарда является развитие феномена no-reflow. Он характеризуется отсутствием адекватного кровотока на уровне микрососудистого русла после успешно выполненной реваскуляризации [3]. Согласно данным литературы, в зависимости от способа диагностики этого феномена, частота no-reflow может достигать более 50% при выполнении первичного ЧКВ. Так, в недавно проведенных исследованиях Kandler D. и соавт. в 2013 г., Carrick D. и соавт. в 2015 г. было показано, что микроваскулярная обструкция встречается в 50–60% случаев наблюдения у пациентов с ИМпST после выполненной реваскуляризации [3]. Кроме того, клинические исследования показали, что феномен no-reflow является независимым предиктором ремоделирования левого желудочка, так как коррелирует с расширением его объемов и снижением глобальной систолической функции.

Одним из механизмов формирования феномена no-reflow является дистальная эмболизация мелких сосудов фрагментированным тромбом. Она возникает при механическом разрушении тромба в инфаркт-связанной коронарной артерии и относится к осложнениям ЧКВ. Установка обычного коронарного стента при наличии массивного тромбоза не устраняет риск развития феномена no-reflow, так как происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. При этом повы-

шен риск острой окклюзии стента в результате сочетания исходного тромбоза и последующего отсутствия кровотока как проявления феномена no-reflow.

Попытки предотвратить развитие микроваскулярной обструкции привели к созданию нескольких способов лечения ИМ с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. Один из методов заключается в использовании ингибиторов рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa во время стентирования [4, 5]. Однако недостатком этого способа является низкая эффективность в профилактике феномена no-reflow.

Механическое удаление тромбов из просвета коронарной артерии — это следующий способ, позволяющий улучшить перфузию миокарда у пациентов с тромбозом коронарной артерии при ИМпST. Исследование TAPAS показало, что после аспирации тромба отмечено увеличение частоты полной нормализации сегмента ST и улучшение коронарного кровотока. Однако рутинное использование тромбаспирации не применяют, так как, согласно рекомендациям, метод не является обязательным в связи с тем, что не доказал своих преимуществ в сравнении с обычной ЧКВ по результатам исследования TASTE и данных метаанализов [5, 6]. В настоящий момент аспирация тромбов из просвета коронарной артерии не рекомендуется и относится к III A классу рекомендаций.

Еще одна концепция обосновывает применение отсроченного эндоваскулярного вмешательства. Проведено несколько исследований, где при выявлении массивного тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии имплантацию стента задерживали на несколько дней, интервал отсрочки между выявленным тромбозом по результатам КАГ и имплантацией стента был совершенно иным в каждом исследовании и колебался от 4 часов до 7 дней [4, 7]. Отсроченная имплантация стента позволяет значительно уменьшить объем или полностью ликвидировать тромботические массы в инфаркт-связанной коронарной артерии и, как следствие, снизить риск развития феномена no-reflow, а также улучшить прогноз.

Цель исследования: проанализировать безопасность и эффективность двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при ее массивном тромбозе у больных острым ИМ.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 150 историй болезней пациентов с ИМпСТ, поступавших в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска с 2014 по 2017 г.

В исследование включены пациенты с ИМпСТ, у которых по результатам коронароангиографии (КАГ) был выявлен массивный коронарный тромбоз с продольным размером более трех диаметров артерии при наличии кровотока ТИМІ 2–3.

К критериям исключения относились сохранение окклюзии коронарной артерии с кровотоком ТИМІ 0–1 после попытки механической реканализации, кардиогенный шок, невозможность проведения агрессивной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин).

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно рекомендациям по лечению ИМ: двойную дезагрегантную терапию в виде ацетилсалициловой кислоты 300 мг/сут с нагрузочной дозой клопидогреля 600 мг/сут или тикагрелора 180 мг. В качестве антикоагулянта использовался нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ. В трех случаях была проведена тромболитическая терапия с косвенными признаками реперфузии. Всем пациентам в первые сутки выполнялась КАГ. Степень восстановления коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии оценивалась в соответствии с классификацией ТИМІ. Во всех случаях после КАГ пациентам была продолжена противотромботическая терапия согласно рекомендациям по лечению ИМ. Через одни сутки больным проводили контрольную КАГ и стентирование гемодинамически значимого остаточного стеноза. При полном лизисе тромба и наличии остаточного стеноза <50% стентирование не проводили. С первых суток заболевания все пациенты получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, ингибиторы протонной помпы и другие препараты по мере необходимости.

Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков составили компьютерную базу данных. Статистический биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе (*n*, %). Результаты измерений количественных признаков представлены в тексте как Ме (Q1:Q3), где Ме — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q3 — верхний квартиль.

Результаты

Критериям включения соответствовали 11 пациентов. Клинико-anamnestические характеристики группы представлены в таблице 1. При выполнении экстренной первичной КАГ у двух больных была обнаружена окклюзия коронарной артерии — кровоток по ТИМІ 0–1. Им была проведена механическая реканализация проводником с нераскрытым баллоном для достижения кровотока ТИМІ 2. У остальных пациентов был выявлен массивный тромбоз с кровотоком ТИМІ 2–3, стентирование не проводили. После выполнения первичной КАГ пациентам была продолжена противотромботическая терапия: нефракционированным гепарином под контролем АЧТВ, аспирином, клопидогрелем или тикагрелором. Двум больным дополнительно вводился ингибитор рецепторов тромбоцитов П2/У3а (интегрилин и монофрам), еще одному вместо гепарина был назначен бивалирудин. Вторичную КАГ в среднем проводили через 23,5 часа. Положительный ангиографический результат наблюдался у всех пациентов, результаты повторной КАГ представлены в таблице 2. Так, у 7 пациентов был выявлен гемодинамически значимый стеноз ≥75% без признаков тромбоза, у трех — гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у одного больного — гемодинамически незначимый стеноз (<50%) без тромбоза. Всем пациентам с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами выполнено стентирование этих артерий. Стентирование больных происходило без осложнений: феномена no-reflow, летальных исходов и коронарных событий не наблюдалось.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика группы

Количественные показатели, Ме (Q1:Q3)	
Возраст, лет	57 (53:61)
Время от начала ОИМ до 1-й иКАГ, мин	185 (162,5:300)
Время от 1-й иКАГ до 2-й иКАГ, часов	23,5 (18:25,5)
Качественные показатели, <i>n</i> (%)	
Пол м/ж, <i>n</i> (%)	7/4 (54/46)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	10 (83,3)
Ожирение, <i>n</i> (%)	7 (58,3)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (33,3)
Локализация ИМ передний/нижний, <i>n</i> (%)	5/6 (45/55)
Острая сердечная недостаточность по Killip I/II/III, <i>n</i>	5/5/1
ИСКА: ПНА/ПКА/ОА, <i>n</i>	5/4/2
Кровоток по ТИМІ, <i>n</i>	
ТИМІ 0	1
ТИМІ 1	1
ТИМІ 2	6
ТИМІ 3	3

Таблица 2

Результаты повторной КАГ

Характеристика инфаркт-связанного стеноза	Кол-во больных (n)	Стентирование (n)	Феномен no-reflow
Стеноз $\geq 75\%$ с остатками тромба	3	10	0%
Стеноз $\geq 75\%$ без признаков тромбоза	7		
Стеноз $< 50\%$ без признаков тромбоза	1	–	

Обсуждение

Концепция отсроченной имплантации стента после восстановления нормального эпикардального кровотока у пациентов с ИМпСТ изучалась в нескольких исследованиях, а также в метаанализе [2–4, 9], который включал 5 нерандомизированных и одно небольшое рандомизированное исследование. В результате проведенных исследований двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым ИМ при тромбозе инфаркт-связанной коронарной артерии показала себя как безопасный и эффективный метод. Частота больших кровотечений и серьезных нежелательных событий в группе с отсроченным и экстренным стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии по данным метаанализа достоверно не различалась. Напротив, обращает внимание факт, что количество внутригоспитальных рецидивов ИМ наблюдалось в меньшем проценте случаев и составило 39 против 60% [9]. Результаты проведенных работ показали, что отсроченное стентирование у больных ИМ обеспечивает уменьшение частоты осложнений этой процедуры. Также авторы делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний для такой тактики реваскуляризации.

Разработанный нами способ двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии лег в основу патента, применяемого с целью снижения риска развития феномена no-reflow при массивном тромбозе инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с острым ИМ. Новым в представленной схеме ведения пациентов является то, что в случае наличия массивного коронарного тромбоза длиной более трех диаметров артерии при наличии кровотока ТМ1 2–3 стентирование откладывают на одни сутки. Максимально возможная противотромботическая терапия — двойная антитромбоцитарная терапия в сочетании с интегрилином и гепарином или с одним бивалирудином — способствует обеспечению не только лизирования тромба, но предупреждает реокклюзию коронарной артерии [4, 8]. Выполнение контрольной ангиографии и стентирования через одни сутки после первичного ЧКВ, а не позже обеспечивает уменьшение срока нахождения больного в палате интенсивной терапии и общего срока госпитализации. Стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии в отсутствие массивного тромбоза снижает риск развития феномена no-reflow. Полный лизис тромба на фоне комбинированной противотромботической терапии позволяет оценить реальный размер атеросклеротической

бляшки и воздержаться от стентирования в случае остаточного стеноза $< 50\%$ [4].

Выводы

Двухэтапная реваскуляризация с отсроченным на сутки стентированием при массивном тромбозе инфаркт-связанной коронарной артерии у больных острым ИМ в сочетании с агрессивной противотромботической терапией показала себя как безопасный метод, который может быть использован в клинической практике для снижения риска развития феномена no-reflow. Однако, принимая во внимание небольшую выборку пациентов, отсутствие группы контроля, необходимо продолжить изучение данного способа реваскуляризации.

Литература

1. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2551–2567.
2. Berg R., Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Current Cardiology Reviews.* 2012; 8(3): 209–214.
3. Galasso G., Schiekofer S., Carolina D'Anna, Di Gioia G., Piccolo R., Niglio T., De Rosa R., Strisciuglio T., Cirillo P., Piscione F., Trimarco B. No-Reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives. *Angiology.* 2013; 65: 180–189.
4. Азаров А. В., Семитко С. П., Глезер М. Г. Ахрамович Р. В., Малороев А. И., Мельниченко И. С., Атаров Г. Ю., Лебедев А. В. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017; 16(1): 40–45.
5. Movsesyants M. Y., Mironkov A. B., Abugov S. A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012; 4(5): 13–17.
6. Исхаков М. М., Тагирова Д. Р., Газизов Н. В., Нугайбеков Л. А., Сайфутдинов Р. Г. Феномен «No-Reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(3): 391–396.
7. Семитко С. П., Аналеев А. И., Климов В. П., Майсков В. В., Азаров А. В., Губенко И. М., Карпун Н. А. Результаты поэтапного фармакоинвазивного лечения больных STEMI с массивным коронарным тромбозом. Материалы V Российского съезда интервенционных кардиологов. *Международный журнал интервенционной кардиологии.* 2013; 35: 70.
8. Gupta S., Gupta M. M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal.* 2016; 68(4): 539–551.
9. Carrick D., Oldroyd K. G., McEntegart M., Haig C., Petrie M. C., Eteiba H., Hood S., Owens C., Watkins S., Layland J., Lindsay M., Peat E., Rae A., Behan M., Sood A., Hillis W. S., Mordi I., Mahrous A., Ahmed N., Wilson R., Lasalle L., G en ereux P., Ford I., Berry. A randomized trial of deferred stenting versus immedi-

ate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *JACC*. 2014; 63(20): 2088–2098.

References

1. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2551–2567.
2. Berg R, Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Current Cardiology Reviews*. 2012; 8(3): 209–214.
3. Galasso G, Schiekofer S, Carolina D'Anna, Di Gioia G, Piccolo R, Niglio T, De Rosa R, Strisciuglio T, Cirillo P, Piscione F, Trimarco B. No-Reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives. *Angiology*. 2013; 65: 180–189.
4. Azarov A. V., Semitko S. P., Glezer M. G., Akhramovich R. V., Malo-roev A. I., Melnichenko I. S., Atarov G. Y., Lebedev A. V. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(1): 40–45 (In Russ).
5. Movsesyants M. Y., Mironkov A. B., Abugov S. A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012; 4(5): 13–17.
6. Iskhakov M. M., Tagirova D. R., Gazizov N. V., Nugaybekova L. A., Sayfutdinov R. G. «No-reflow» Phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96(3): 391–396 (In Russ).
7. Semitko S. P., Analeev A. I., Klimov V. P., Mayskov V. V., Azarov A. V., Gubenko I. M., Karpun N. A. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2013; 35: 70 (In Russ).
8. Gupta S, Gupta M. M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2016; 68(4): 539–551.
9. Carrick D., Oldroyd K. G., McEntegart M., Haig C., Petrie M. C., Eteiba H., Hood S., Owens C., Watkins S., Layland J., Lindsay M., Peat E., Rae A., Behan M., Sood A., Hillis W. S., Mordi I., Mahrous A., Ahmed N., Wilson R., Lasalle L., Généreux P., Ford I., Berry A. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *JACC*. 2014; 63(20): 2088–2098.

Поступила 01.04.2018

Received April 01.2018

Сведения об авторах

Алексеева Яна Валерьевна*, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Вышлов Евгений Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии На-

учно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, доцент кафедры кардиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Марков Валентин Алексеевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: markov@cardio.tsu.ru.

Демьянов Сергей Витальевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

Симакин Никита Евгеньевич, ординатор отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: simakin1005@gmail.com.

Information about the authors

Alekseeva Yana V.*, Postgraduate Student of Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Vyshlov Evgeny V., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Associate Professor of the Cardiology Department, the Siberian State Medical University.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Markov Valentin A., Dr. Sci. (Med.), PhD, Leading Researcher of Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: markov@cardio.tsu.ru.

Demyanov Sergey V., Cand. Sci. (Med.), Researcher of Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.

Simakin Nikita E., Resident of Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: simakin1005@gmail.com.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИПРЕНОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Е. И. Цой^{1*}, Е. В. Вышлов¹, В. Б. Трусов²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Медицинский департамент ООО «Солагран»,
634012, Российская Федерация, Томск, пр. Кирова, 58

Данная статья представляет результаты исследования по применению отечественного полипренолсодержащего препарата (Ропрен, регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) у пациентов с острым коронарным синдромом. Это лекарственный препарат растительного происхождения, который содержит полипренолы, являющиеся предшественниками долихолов, участвующих в свою очередь в долихолфосфатном цикле. Нарушения в данном цикле приводят к дисбалансу и дефициту гликопротеинов, участвующих в патогенезе многих заболеваний. В настоящем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (№ NCT03122340 на ClinicalTrials.gov) приняли участие 68 больных с острым коронарным синдромом, поступивших в первые сутки от начала заболевания. Все пациенты получали стандартную терапию ОКС (в том числе аторвастатин 40 мг в день) и были рандомизированы методом конвертов на две группы: 1-я группа ($n=34$) получала препарат Ропрен, 2-я группа ($n=34$) — плацебо в течение 2 мес. На фоне терапии отмечалось снижение уровня медиатора воспаления (интерлейкин-6) в исследуемой группе через 2 мес. терапии, тогда как в контрольной группе статистически значимого изменения не было: 4,36 (2,61; 8,95) и 5,5 (3,3; 8,4) пг/мл соответственно ($p<0,05$). В группе пациентов, принимавших Ропрен, статистически значимо реже, чем в группе плацебо, требовалось снижение или отмена статина: 3 (8,8%) против 9 (26,5%) соответственно. У одного пациента из всех, принимавших Ропрен, зарегистрирован побочный эффект в виде тяжести в правом подреберье. Учитывая хорошую переносимость, выраженное гиполлипидемическое, гепатопротекторное и противовоспалительное действия при применении препарата Ропрен, его использование эффективно у пациентов с острым коронарным синдромом в дополнение к стандартной терапии.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, полипренолы, острый коронарный синдром, долихолфосфатный цикл

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Для цитирования: Цой Е. И., Вышлов Е. В., Трусов В. Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 21–25. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25>

THE USING OF POLYPRENOL-CONTAINING DRUG IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Е. И. Tsoi^{1*}, Е. V. Vyshlov¹, V. B. Trusov²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Medical Department ООО "Solagran",
58, Kirova prospect, Tomsk, 634012, Russian Federation

The article shows the results of the study using drug Ropren in the patients with acute coronary syndrome. Ropren is a plant drug containing polyprenols — dolichol precursors which take part in dolichol phosphate pathway. The pathology in this pathway leads to disbalance and glycoprotein deficiency. This is the reason of large group of diseases. This study is randomized double blind placebo controlled (No. NCT03122340 at ClinicalTrials.gov). Patients ($n=68$) with ACS taking standard therapy including atorvastatin 40 mg/day were randomized into to 2 groups: group 1 ($n=34$) took Ropren 8 drops 3 times per day for 3 week, then 5 drops 3 times per day for 5 weeks; group 2 ($n=34$) took placebo in the same dose regimen. After two — month therapy there was a positive dynamic (decreasing) in the level of interleukin-6 in the study group whereas in the control group there was no statistically significant change: 4.36 (2.61, 8.95) and 5.5 (3.3; 8.4) pg/ml, respectively ($p<0.05$). In the group of patients taking Ropren the reduction or cessation of statin was required significantly less than in the placebo group: 3 (8.8%) vs 9 (26.5%), respectively. One patient from the first group had a side effect in the form of gravity in the right hypochondrium. That is why the administration of Ropren in addition to standard therapy is reasonable in patients with ACS.

Keywords: dyslipidemia, polyphenols, acute coronary syndrome, dolichol phosphate pathway

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Tsoi E. I., Vyshlov E. V., Trusov V. B. The Using of Polyphenol-Containing Drug in Patients with Acute Coronary Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 21–25. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25>

Введение

В настоящее время гиполипидемическая терапия при атерогенной дислипидемии — один из основных компонентов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Учитывая это, согласно рекомендациям, используются статины в высоких дозировках [2]. Однако при использовании высоких доз аторвастатина и розувастатина в 0,5–2% случаев наблюдается бессимптомное повышение уровня трансаминаз в три раза и более, и это требует снижения дозировки или полной отмены препарата [3]. Ввиду необходимости достижения целевого уровня липидов, а именно общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, у всех пациентов с ишемической болезнью сердца перспективным в последние годы является изучение новых классов холестеринснижающих, гепатопротекторных и противовоспалительных агентов, в частности препаратов растительного происхождения, содержащих полипенолы. Полипенолы — это изопреноидные липиды природного происхождения, которые относятся к той же группе соединений, что и каротин, ретинол (витамин А), убихинон (коэнзим Q) и отличаются от последних длинной изопреноидной цепью и отсутствием циклических соединений [4, 5]. Полипенолы являются предшественниками долихолов, которые представляют собой соединения, синтезирующиеся в печени наподобие пути образования холестерина и участвующие в долихолфосфатном цикле. В результате этого цикла происходит гликолизирование белков с образованием гликопротеинов представленными в организме рецепторами, белками плазмы, некоторыми факторами роста, ферментами, иммуноглобулинами и др. и участвующими в информационных и энергетических процессах внутри клетки [5]. Ранее было показано, что в патогенезе многих заболеваний ведущую роль играют дисбаланс и дефицит гликопротеинов, что чаще всего обусловлено нарушением процессов гликозилирования белков в долихолфосфатном цикле, а именно нехваткой активного долихолфосфата. Проведенные исследования показали, что введенные в организм полипенолы преобразуются в долихолфосфат и выполняют функцию последнего в синтезе гликопротеинов [4, 5]. Таким образом, доказано, что растительный полипенол может быть использован для заместительной профилактики и терапии нарушений в долихолфосфатном цикле. В настоящее время для лечения различных заболеваний печени используется отечественный полипенолсодержащий препарат Ропрен (регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) с содержанием суммы полипенолов 95%, который производится по оригинальной методике из хвои европейской ели.

Цель работы: изучить гиполипидемический, гепатопротекторный и противовоспалительный эффекты по-

липенолсодержащего препарата (Ропрен) у пациентов с ОКС при 2-месячном курсе терапии.

Материал и методы

В данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, зарегистрированное на сайте ClinicalTrials.gov № NCT03122340 и одобренное локальным этическим комитетом 16.12.2016, протокол заседания № 140, были включены 68 больных с ОКС, поступивших в первые сутки от начала заболевания. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Критерии исключения: пациенты, неспособные соблюдать протокол исследования; требующие выполнения экстренной операции коронарного шунтирования по результатам инвазивной коронарной ангиографии. Основные клинико-анамнестические данные представлены в таблице 1. Все пациенты получали стандартную терапию ОКС (в том числе аторвастатин 40 мг в день) и были рандомизированы методом конвертов на две группы: 1-я группа ($n=34$) получала препарат Ропрен по 8 капель во время еды три раза в день в течение трех недель, затем по 3 капли три раза в день в течение пяти недель; 2-я группа ($n=34$) получала плацебо с тем же режимом дозирования. Всем больным проводились стандартные методы обследования ОКС, в том числе инвазивная коронарная ангиография с имплантацией стента или без нее. Анализировались показатели крови: билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, амилаза, гамма-ГТТ, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности — на момент рандомизации, после проведения чрескожного вмешательства (ЧКВ), при выписке, через 1 и 2 мес. терапии; КФК, КФК МВ, тропонин I, продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) — на момент рандомизации, после проведения ЧКВ и при выписке; интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 — на момент рандомизации, при выписке, через 1 и 2 мес. терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica v.10.0 с применением непараметрических методов анализа (критерий Манна — Уитни, W-критерий Уилкоксона, точный критерий Фишера). Результаты представлены в виде $Me (Q_1, Q_3)$ [6].

Результаты

Во время исследования 2 пациента из исследуемой группы умерли в результате осложнений (1 — геморрагический инсульт, 2 — полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования), 1 пациент отказался продолжать участие по причине плохой переносимости принимаемого препарата (тяжесть в правом подреберье). В контрольной группе от продолжения участия в ис-

следовании отказались пять человек (двое по причине плохой переносимости принимаемого препарата в виде тошноты и диареи, трое — без указания причины). Исходные уровни всех анализируемых показателей между группами не различались (табл. 2).

На фоне проводимой терапии уровни маркеров повреждения миокарда (КФК, КФК МВ, Тропонин I) после ЧКВ были стабильно высокими и к моменту выписки снижались до нормальных значений, статистически значимых различий между группами не наблюдалось. Существенной динамики уровня малонового диальдегида и интерлейкина-1 β как внутри групп, так и между группами не обнаружено. Через 2 мес. терапии выявлено статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 4,36 (2,6; 8,9) против 5,5 (3,3; 8,4) пг/мл соответственно (табл. 3).

Уровни общего и прямого билирубина, а также щелочной фосфатазы в обеих группах в течение наблюдения находились в границах нормальных значений и значимых различий по этому показателю между группами не обнаружено. Также наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2 мес. после острого инфаркта мио-

карда в обеих группах, но значимых различий между группами нет.

Статистически значимых различий между группами по АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазой не обнаружено, но по сравнению с исследуемой группой в контрольной дозе статинов была уменьшена у статистически значимо большего количества пациентов: трое (8,8%) против девяти (26,5%) соответственно. Также было выявлено, что в 1-й группе трем пациентам потребовалось снизить дозировку аторвастатина (по причине трехкратного бессимптомного повышения уровня трансаминаз, у двух пациентов в анамнезе выявлен гепатит, у одного — дважды дегельминтизация по поводу хронического описторхоза в анамнезе), причем у двоих из них удалось достигнуть целевого уровня липидов. В контрольной группе девяти пациентам потребовалось снизить дозировку аторвастатина (по причине бессимптомного повышения трансаминаз; из них одному пациенту статин был отменен на стационарном этапе и не возвращен на амбулаторном, троим — отменен на амбулаторном этапе). Все пациенты во 2-й группе, не получавшие статин / получавшие меньшую дозу статинов, не достигли целевых уровней липидов, и уровень общего холестерина оставался

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов при рандомизации

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)
Возраст (лет)	60 (54; 68)	63 (54; 68)
Муж/жен (%)	62/38	76/24
Основной диагноз:		
инфаркт миокарда (%)	91	90
нестабильная стенокардия (%)	9	10
Постинфарктный кардиосклероз (%)	3	9
Гипертоническая болезнь (%)	77	78
Сахарный диабет (%)	10	17
Курение (%)	56	49
Ожирение I степени, n (%)	5 (15)	9 (26)
Дислипидемия (%)	53	59
Острая сердечная недостаточность (%):		
Killip 1	79	81
Killip 2	15	11
Killip 3	0	8
Killip 4	6	0

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2

Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Летальность, n (%)	2 (6)	0	>0,05
Рецидив/повторный ИМ (n)	0	0	>0,05
Отказ от терапии (n)	1	5	>0,05
Уменьшение дозы статинов (n)	3	9	<0,05

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза.

Таблица 3

Лабораторные показатели, сравниваемые в каждой группе исходно и через 2 месяца терапии, $p > 0,05$

Показатели	Исходно		Через 2 мес. терапии	
	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)
Билирубин общий, мкмоль/л	12 (9,9; 17,5)	13,1 (9,5; 15,4)	12,5 (9; 14,1)	11,1 (9,5; 14)
Билирубин прямой, мкмоль/л	4 (3; 5,3)	3,7 (2,1; 4,2)	4,5 (3,2; 5,7)	4 (2,9; 4,6)
АЛТ, Ед/л	33,5 (21; 47)	23 (16; 33)	18 (14; 30)	23 (18; 28)
АСТ, Ед/л	75,5 (31; 141)	32 (21; 112)	19 (16; 26)	19,5 (17; 23)
Амилаза, Ед/л	53,5 (40; 66)	61,5 (48; 78)	68 (59; 79)	68 (52; 91)
Гамма-ГТ, Ед/л	36 (28; 47)	39 (26,5; 56,5)	32 (26; 48)	36,5 (27; 46)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	90,5 (72,5; 165)	92 (80; 133)	95,5 (83; 125)	113 (85; 139)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (4,6; 6,5)	5,9 (4,6; 6,4)	2,23 (1,7; 2,8)	2,07 (1,7; 2,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,93 (1,01; 2,5)	1,98 (1,37; 2,86)	1,14 (0,92; 2,16)	1,28 (1; 2,19)
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89; 1,12)	1,0 (0,84; 1,18)	1,14 (0,97; 1,37)	1,1 (0,95; 1,3)
ЛПНП, ммоль/л	2,49 (1,84; 2,88)	2,42 (2,11; 2,75)	2,23 (1,73; 2,85)	2,07 (1,71; 2,71)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	43,5 (24,5; 97,2)	37,4 (16,1; 88,9)	59,1 (39,8; 89,9)	39,6 (22,5; 60,1)
Интерлейкин-1 β , пг/мл	2,8 (2,1; 3,6)	2,9 (2,8; 4,3)	2,7 (2,2; 3,4)	2,9 (2,5; 2,9)
Интерлейкин-6, пг/мл	16,38 (9,1; 25,9)	6,2 (3,1; 9,1)	4,36 (2,6; 8,9)	5,5 (3,3; 8,4)
КФК-МВ, ммоль/л	80,5 (34; 211)	40 (21; 132)	13,5 (11; 18)	15 (11; 17)
Тропонина I, нг/мл	8,98 (0,64; 20,75)	1,38 (0,37; 12,5)	0,44 (0,12; 1,05)	0,09 (0,02; 1,46)

стабильно высоким (5,33–8,55 ммоль/л). В исследуемой группе у одного пациента наблюдался побочный эффект в виде тяжести в правом подреберье, купированной отменой препарата.

Обсуждение

Проблема атеросклероза и ишемической болезни сердца изучается в течение нескольких десятков лет. Согласно современным рекомендациям, основанным на ранее проведенных исследованиях, «золотым стандартом» лечения ОКС является назначение статинов в максимальных дозировках с первых часов развития инфаркта миокарда. Однако гепатотоксичность аторвастатина и розувастатина в 2% случаев не позволяет назначать данные препараты [2], в связи с чем применение гепатопротекторов в данном случае является необходимым. Полипренолсодержащие препараты показали свою эффективность в отношении различных заболеваний печени, в т. ч. лекарственно обусловленных [7, 8]. Их широко применяют в гастроэнтерологической практике, но в смежных дисциплинах исследований не проводилось. Наше исследование не показало статистически значимых различий в уровне печеночных ферментов и билирубина, что, вероятно, связано с малой выборкой. Однако данные о меньшей частоте отмены статинов по причине бессимптомного повышения трансаминаз являются статистически значимыми и доказывают гепатопротекторный эффект полипренолов. Снижение уровня интерлейкина-6 показывает противовоспалительный эффект Ропрена, который изучался ранее [9]. Учитывая это, можно утверждать, что снижение уровня медиатора острого воспаления снижает риск развития повторных сердечно-

сосудистых катастроф, стабилизируя атеросклеротическую бляшку. Небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2 мес. после острого инфаркта миокарда в обеих группах, вероятно, надо рассматривать как восстановление функции поджелудочной железы после острого состояния, т. к. динамика происходит в пределах нормальных значений.

Заключение

Таким образом, полипренолсодержащий препарат Ропрен повышает эффективность терапии статинами (обладая гепатопротекторным эффектом) и способствует нормализации липидного спектра крови; обладает противовоспалительной активностью (снижая уровень медиаторов острого воспаления). Учитывая это, применение препарата Ропрен целесообразно у пациентов с ОКС в дополнении к стандартной терапии.

Литература

1. Карпов Р. С., Дудко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT;1998:672.
2. Драпкина О. М., Буеверова Е. Л., Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010; 1: 25–31.
3. Драпкина О. М., Костюкевич М. В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 3: 45–51.
4. Бакунина Н. С., Глушаков Р. И., Тапильская Н. И., Шабанов П. Д. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 4(11): 44–53.
5. Cantagrel V, Lefeber D. J., Ng B. G., Guan Z., Silhavy J. L., Bielas S. L., Lehle L., Hombauer H., Adamowicz M., Swiezewska E., De Brouwer A. P., Blümel P., Sykut-Cegielska J., Houliston S.,

- Swistun D., Ali B. R., Dobyns W. B., Babovic-Vuksanovic D., van Bokhoven H., Wevers R. A., Raetz C. R., Freeze H. H., Morava E., Al-Gazali L., Gleeson J. G. SRD5A3 is required for converting poly-prenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell*. 2010; 142(2): 203–217.
6. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998: 459.
 7. Минушкин О. Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016; 14: 52–57.
 8. Голованова Е. В., Винницкая Е. В., Шапошникова Н. А., Петраков А. В., Мелькина Е. С. Эффективность и безопасность растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. 2010; 97: 102.
 9. Санин А. В., Ганшина И. В., Судына Г. Ф., Санина В. Ю., Кожевникова Т. Н., Пронин А. В., Наровлянский А. Н., Суханова С. А., Проскурина О. В., Митрохин Н. М. Фосфорилированные полипренолы — новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(4): 355–360.
 8. Golovanova E. V., Vinnitskaya E. V., Shaposhnikova N. A., Petrakov A. V., Melkina E. S. Efficacy and safety of the plant hepatoprotector Ropren in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Experimental clinical gastroenterology*. 2010; 97: 102. (In Russ).
 9. Sanin A. V., Ganshin I. V., Sudina G. F., Sanina V. Yu., Kozhevnikova T. N., Pronin A. V., Narovlyansky A. N., Sukhanov S. A., Proskurina O. V., Mitrokhin N. M. Phosphorylated polyprenols are a new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilator activity. *Infection and immunity*. 2011; 1(4): 355–360. (In Russ).
- Поступила 05.04.2018*
Received April 05.2018
- Сведения об авторах**
- Цой Екатерина Игоревна***, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: katerinaitsoi@gmail.com.
- Вышлов Евгений Викторович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.
- Трусов Владимир Борисович**, врач-психиатр, директор медицинского департамента ООО «Солагран».
E-mail: trusovropren@mail.ru.
- Information about the authors**
- Tsoi Ekaterina I. ***, Postgraduate Student of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: katerinaitsoi@gmail.com.
- Vyshlov Evgenii V.**, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.
- Trusov Vladimir B.**, Psychiatrist, Head of Medical Department, “Solagran” LLC.
E-mail: trusovropren@mail.ru.

References

1. Karpov R. S., Dudko V. A. Atherosclerosis: pathogenesis, clinic, functional diagnostics, treatment. Tomsk: STT; 1998: 67. (In Russ).
2. Drapkina O. M., Bueverova E. L., Ivashkin V. T. Atherogenic dyslipidemia and liver. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2010; 1: 25–31. (In Russ).
3. Drapkina O. M., Kostyukevich M. V. Metabolic syndrome: the problem of hepatotoxicity in the statins treatment. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2011; 3: 45–51. (In Russ).
4. Bakunina N. S., Glushakov R. I., Tapilskaya N. I., Shabanov P. D. Pharmacology of polyprenols as adaptogens which reduce the intensity of glycation. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2013; 4(11):44–53. (In Russ).
5. Cantagrel V., Lefeber D. J., Ng B. G., Guan Z., Silhavy J. L., Bieles S. L., Lehle L., Hombauer H., Adamowicz M., Swiczewska E., De Brouwer A. P., Blümel P., Sykut-Cegielska J., Houliston S., Swistun D., Ali B. R., Dobyns W. B., Babovic-Vuksanovic D., van Bokhoven H., Wevers R. A., Raetz C. R., Freeze H. H., Morava E., Al-Gazali L., Gleeson J. G. SRD5A3 is required for converting poly-prenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell*. 2010; 142(2): 203–217.
6. Glantz S. A. Medico-biological statistics. Moscow: Practice; 1998: 459. (In Russ).
7. Minushkin O. N. Hepatoprotectors in treatment of some liver disease. *Medical advice*. 2016; 14: 52–57. (In Russ).

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВОСПАЛЕНИЕМ МИОКАРДА

Е. В. Кручинкина^{1*}, Т. Р. Рябова¹, Ю. В. Роговская^{1, 2}, Р. Е. Баталов¹, В. В. Рябов^{1, 2, 3}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Цель: изучить клиническое течение и структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных декомпенсированной ишемической хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией и воспалением миокарда.

Материал и методы. Выполнено открытое, нерандомизированное, проспективное исследование, зарегистрированное на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT02649517. Включили 25 больных: 21 мужчина — 84% и 4 женщины — 16% в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст — 60,12±9,3). Кроме стандартного обследования и лечения выполняли трансторакальную, включающую 2D-speckle tracking, ЭхоКГ. Все больные подверглись инвазивной коронарной ангиографии для исключения прогрессирования коронарного атеросклероза как причины декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а также эндомикардиальной биопсии для выявления воспаления миокарда. Выполняли сравнительный анализ клинических, лабораторных, инструментальных показателей в зависимости от факта диагностики воспаления в миокарде.

Результаты. Не выявлено различий в клинических характеристиках декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка в зависимости от факта наличия воспаления в ткани миокарда. Однако у больных с воспалением чаще выполнялось аортокоронарное шунтирование ($p=0,0065$). Кроме того, у больных с воспалением установлено снижение апикальной ротации ($p=0,0313$), ее систолической скорости ($p=0,0157$) при декомпенсации хронической сердечной недостаточности и наблюдающееся через год улучшение биомеханики верхушки левого желудочка, но продолжающееся снижение абсолютного модуля глобальной продольной деформации левого желудочка ($p=0,0431$) после проведенного противовоспалительного лечения. Также через год в обеих группах отмечалось увеличение индекса конечного диастолического объема левого желудочка ($p=0,0180$ и $p=0,0280$ соответственно), уменьшение толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка ($p=0,0491$) в группе с воспалением и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка ($p=0,04995$) у больных без воспаления.

Выводы. Снижение апикальной ротации левого желудочка и ее систолической скорости у больных с ишемической хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда может являться дополнительным критерием сопутствующего воспаления в миокарде. Среди больных с ишемической хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка более выраженное ремоделирование сердца, проявляющееся дилатацией левого желудочка и истончением стенок левого желудочка, наблюдалось в группе с воспалением.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца, воспаление миокарда, 2D-speckle tracking эхокардиография, биопсия миокарда, иммуногистохимический анализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Кручинкина Е. В., Рябова Т. Р., Роговская Ю. В., Баталов Р. Е., Рябов В. В. Характеристика клинического течения и структурно-функционального состояния левого желудочка при декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных ишемической хронической сердечной недостаточностью и воспалением миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 26–34. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-26-34>

CHARACTERISTICS OF CLINICAL CURRENT AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF LEFT VENTRICULAR IN DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE WITH SYSTOLIC DYSFUNCTION AND INFLAMMATION OF THE MYOCARDIUM

E. V. Kruchinkina^{1*}, T. R. Ryabova¹, Yu. V. Rogovskaya^{1,2}, R. E. Batalov¹, V. V. Ryabov^{1,2,3}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

²National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

³Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

The aim was to study the clinical course of CHF decompensation and the structural and functional state of the left ventricle in patients with ischemic CHF with systolic dysfunction and myocardial inflammation.

Material and Methods. This study is open, non-randomized, prospective, registered on the ClinicalTrials.gov website, identification number: NCT02649517. The analysis included 25 patients (84% men, LVEF 29.17±9.4%) with ADHF of ischemic etiology. The average age of the patients was 60.12±9.3 years. All the patients underwent an echocardiography including 2D-speckle tracking technique to assess LV deformation. All patients underwent invasive coronary angiography to exclude the progression of coronary atherosclerosis, as a cause of CHC decompensation. An endomyocardial biopsy was performed to diagnose the presence of myocardial inflammation. We performed a comparative analysis of clinical, laboratory, instrumental indicators depending on the fact of diagnosis of inflammation in the myocardium.

Results. There were no specific features of the clinical course of decompensation of ischemic CHF with systolic LV dysfunction depending on the inflammation in the myocardial tissue. However, in patients with inflammation, aortocoronary bypass surgery was more often performed ($p=0.00650$). In addition, in patients with inflammation, there was a decrease in apical rotation ($p=0.0313$), its systolic velocity ($p=0.0157$ with decompensation of CHF. A year later, improvement in LV biomechanics, but a continuing decrease in the absolute modulus of global longitudinal LV deformation ($p=0.0431$) after the anti-inflammatory treatment. Also a year later, in both groups there was an increase in the LV end-diastolic volume index ($p=0.0180$ and $p=0.0280$, respectively), a decrease in the interventricular septum of the LV ($p=0.0491$) in the group with inflammation, and an increase in the myocardial mass index of the LV ($p=0.04995$) in patients with inflammation.

Conclusion. Decreased apical LV rotation and its systolic velocity in patients with ischemic CHF and LV systolic dysfunction, in view of the lack of clinical improvement after optimal myocardial revascularization, may be an additional criterion of concomitant inflammation in the myocardium. Among patients with ischemic CHF and LV systolic dysfunction, more pronounced cardiac remodeling, manifested by LV dilatation and thinning of LV wall, was observed in the group with inflammation.

Keywords: acute decompensation of chronic heart failure, ischemic heart disease, inflammatory reaction, 2D-speckle tracking echocardiography, endomyocardial biopsy, immunohistochemical analysis

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kruchinkina E. V., Ryabova T. R., Rogovskaya Yu. V., Batalov R. E., Ryabov V. V. Characteristics of Clinical Current and Structural-Functional State of Left Ventricular in Decompensation of Chronic Heart Failure in Patients with Ischemic Chronic Heart Failure with Systolic Dysfunction and Inflammation of the Myocardium. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 26–34. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-26-34>

Введение

В 59% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в 10–15% ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) являются причиной развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Среди госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН большая часть случаев (60%) приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2]. Следует отметить, что выживаемость больных ХСН за последние 30 лет улучшилась в связи с широким внедрением современных подходов в лечении, изменяющим не только качество жизни, но и прогноз, таких как использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов и антагонистов рецепторов минералокортикоидов, реваскуляризации миокарда и девайсной терапии [3]. Тем не менее ≈50% людей, страдающих ХСН, умирают в течение 5 лет [4],

что свидетельствует о многофакторности патогенеза декомпенсации ХСН. Определение причин декомпенсации ХСН позволит выбрать более эффективную тактику лечения. Однако оптимальные клинические критерии определения фенотипа ХСН еще не определены [5].

В последнее время актуальным стало изучение влияния воспалительной реакции на патогенез ХСН [6]. При диагностике воспаления в ткани миокарда «золотым стандартом» является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) [7, 8]. Однако существует потребность в создании новых общедоступных неинвазивных визуализационных методов диагностики с формированием доказательной базы. Известно, что с помощью широко используемого в клинической практике метода диагностики — ЭхоКГ можно определить систолическую функцию левого желудочка (ФВ ЛЖ), которая является маркером неблагоприятного

прогноза у больных ХСН [9, 10]. Однако измерение ФВ ЛЖ зависит не только от качества визуализации, но и от опыта специалиста. В последнее время набирает популярность 2D-speckle tracking ЭхоКГ, которая является методом количественного определения деформации миокарда. В проводившихся исследованиях по изучению деформации желудочков и глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) среди больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выявлено, что глобальная продольная деформация ЛЖ является более точным маркером сократимости, чем ФВ ЛЖ [11]. Однако на данный момент нет данных о влиянии воспаления в ткани миокарда на структурно-функциональное состояние ЛЖ среди больных с декомпенсацией ишемической ХСН и сниженной ФВ ЛЖ.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ишемической кардиомиопатией и симптомами декомпенсации ХСН

Показатели	Me (Q1; Q3), %, (n) (n=25)	Me (Q1; Q3), %, (n)	
		с воспалением (n=16)	без воспаления (n=9)
Мужской пол	84 (21)	81 (13)	89 (8)
Возраст, лет	61 (56;67)	63 (56;68)	59 (57;66)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (25,7;31,9)	29,7 (25,7;31,9)	31,6 (30,3;33,4)
Курение в настоящий момент	24 (6)	25 (4)	22 (2)
Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям	68 (17)	81 (13)	44 (4)
Потребление алкоголя	56 (14)	56 (9)	56 (5)
Длительность ХСН, мес.	14,5 (7,8;42,5)	13,0 (6,5;50,5)	22,0 (12,0;47,0)
Время от последнего инфаркта миокарда до развития ХСН, мес.	72,0 (13,0;114,0)	88,0 (15,0;114,0)	26,0 (12,0;114,0)
Анамнез:			
Сахарный диабет 2-го типа	48 (12)	50 (8)	44 (4)
Постинфарктный кардиосклероз	100 (25)	100 (16)	100 (9)
Функциональный класс ХСН по (NYHA) до госпитализации			
II	40 (10)	32 (5)	56 (5)
III	28 (7)	32 (5)	22(2)
IV	32 (8)	38 (6)	22 (2)
Клинические проявления ХСН при поступлении			
Цианоз	44 (11)	38 (6)	56 (5)
Одышка при физической нагрузке / в покое	64 (16)/36 (9)	63 (10)/38 (6)	67 (6)/33 (3)
Хрипы в легких	44 (11)	25 (4)	28 (7)
Отеки/пастозность	40 (10)/16 (4)	38 (6)/ 6 (1)	44 (4)/11 (1)
Повышение массы тела за последнюю неделю	24 (6)	19 (3)	33 (3)
Набухание шейных вен	32(8)	25(4)	44(4)
Перебои в работе сердца	52(13)	56(9)	44(4)
Печень (до 5 см / более 5 см)	60(15)/8(2)	63(10)/6(1)	56(5)/11(1)
Школа оценки клинического состояния (ШОКС), баллы	5,0 (3,0;8,0)	5,0 (2,5;7,5)	7,0(3,0;11,0)
Систолическое давление, мм рт. ст.	128,0(104,0;138,0)	128,0(103,0;139,0)	130,0(110;130)
Диастолическое давление, мм рт. ст.	80,0(70,0;80,0)	76,0(67,0;82,0)	80,0(70,0;80,0)
ЧСС, уд./мин.	72,0(65,0;87,0)	74,0(66,5;89)	68,0(64,0;82,0)
ЧДД, вд./мин.	19,0(17,0;20,0)	19,5(16,5;23,0)	20,0(18,0;20,0)
Нарушение ритма сердца			
Желудочковая тахикардия	48(12)	44(7)	56(5)
Фибрилляция/трепетание предсердий	56(14)/28(7)	63(10)/16(4)	44(4)/ 33(3)
Атриовентрикулярная блокада	56(14)	44(7)	56(5)
Блокада левой ножки пучка Гиса	32(8)	32(5)	33(3)

Цель: изучить клиническое течение и структурно-функциональное состояние ЛЖ у больных декомпенсированной ишемической ХСН с систолической дисфункцией и воспалением миокарда.

Материал и методы

В исследование включено 25 больных с симптомами декомпенсации ишемической ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, проходивших лечение в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска в период с 2015 по 2017 г. (табл. 1). Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT02649517 [12].

Блокада правой ножки пучка Гиса	24(6)	13(2)	44(4)
QRS (>120 мс/<120 мс)	48(12)/52(13)	44(7)/56(9)	33(3)/67(6)
Функциональный класс стенокардии напряжения до госпитализации			
I	32 (8)	32 (5)	33 (3)
II	56 (14)	44 (7)	78 (7)
III	12 (3)	13 (2)	11 (1)
Медикаментозное лечение при поступлении			
Блокаторы рецепторов А2 / ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	40 (10)	56 (9)	22 (2)
Антагонисты альдостерона	72 (18)	69 (11)	67(6)
Бета-блокаторы	68 (17)	56 (9)	89(8)
Сердечные гликозиды	68 (17)	25(4)	0(0)
Диуретики	40 (10)	69 (11)	67(6)
Инвазивная терапия			
Чрескожное коронарное вмешательство	68(17)	63(10)	78(7)
Аортокоронарное шунтирование	60(15)	81(13)*	22(2)
Чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование	32(8)	19(3)	22(2)
Имплантация ИКД (до включения в исследование/во время исследования)	24(6)/8(2)	19(3)/19(3)	33(3)/22(2)
КРТ (до включения в исследование / во время исследования)	4(1)/0(0)	25(4)/0(0)	0(0)/ 0(0)
Имплантация КРТ-Д (до включения в исследование / во время исследования)	8(2)/ 8(2)	0(0)/ 13(2)	22(2)/11(1)
Лабораторные показатели при поступлении			
Лейкоциты в крови, 1 мм ³	7,5(6,3;9,1)	7,7(6,25;10,1)	7,1(6,7;8,7)
Гемоглобин, г/л	133,0(123,0;146,0)	124,0(117,0;148,0)	135,0(130,0;146,0)
Глюкоза, ммоль/л	6,2(5,6;7,5)	6,2(5,6;9,7)	6,4 (5,7;6,7)
Креатинин, мкмоль/л	99,0(90,0;125,0)	98,5(87,5;127,5)	99,0(90,0;116,0)
Мочевина, ммоль/л	7,1(6,1;9,8)	7,7(5,9;9,7)	7,1(6,7;9,8)
Тропонин I нг/мл (через 12 ч)	0,043(0,028;0,057)	0,043(0,022;0,030)	0,030(0,012;0,069)
Тропонин I нг/мл (через 12 ч)	8(2)	6(1)	11(1)
КФК, ед./л (через 12 ч)	72,0(58,0;132,0)	67,5(58,0;128,0)	121,0(70,0;132,0)
КФК, ед./л (через 12 ч)	12(3)	6(1)	22(2)
КФК МВ, ед./л (через 12 ч)	13,0(11,0;18,0)	15,5(12,0;20,0)	13,0(12,0;18,0)
КФК МВ, ед./л (через 12 ч)	8(2)	12(2)	-
СРБ, мг/л (через 12 ч)	6,5(12,0;19,0)	7,0(4,5;9,0)	5,5(5,0;6,0)
СРБ, мг/л (через 12 ч)	4(1)	6(1)	-
Фибриноген, г/л	3,4(2,6;3,7)	3,33(2,55;3,55)	3,93(3,32;4,48)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	9,0(3,0;16,0)	11,5(7,0;18,0)	6,0(2,0;10,5)
Лабораторные показатели на момент выписки			
Лейкоциты в крови, 1 мм ³	7,9(6,7;8,5)	8,05(7,0;9,0)	6,9 (6,6;7,9)
Гемоглобин, г/л	133,0(127,0;147,0)	132,0(118,5;140,5)	139,0(133,0;153,0)
Глюкоза, ммоль/л	6,0(5,3;7,0)	6,0(5,0;6,7)	6,5(5,7;7,2)
Креатинин, мкмоль/л	104,0(81,0;110,0)	104,0(92,5;110,5)	91,0(84,0;107,0)
Мочевина, ммоль/л	6,4(5,7;9,4)	6,7(5,0;9,7)	6,4(5,7;7,5)
Тропонин I, нг/мл	0,047(0,02;0,09)	0,047(0,025;0,060)	0,043(0,030;0,059)*
Тропонин I, нг/мл	16(4)	19(3)	11(1)
КФК, ед/л	68,0(51,0;142,0)	68,0(51,0;148)	68,0(60,0;73,0)
КФК, ед/л	4(1)	6(1)	-
КФК МВ, ед/л	12,0(10,0;16,0)	12,0(9,0;17,0)	12,0(11,0;15,0)
КФК МВ, ед/л	4(1)	6(1)	-
СРБ, мг/л	6,5(12,0;19,0)	6,0(4,0;13,0)	5,5(5,0;6,0)
СРБ, мг/л	8(2)	6(1)	11(1)
Фибриноген, г/л	3,5(3,0;4,1)	3,43(2,78;3,99)	6,5(5,7;7,2)
СОЭ, мм/ч	13,0(7,0;24,0)	18,0(8,0;25,0)	9,5(5,5;19,5)

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимое между группами; ИКД — кардиовертер-дефибриллятор; КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия; КРТ-Д — кардиоресинхронизирующий дефибриллятор; КФК — креатинкиназа; КФК МВ — креатинкиназа МВ; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Критериями включения больных в исследование служили: возраст не старше 75 лет, клинические проявления декомпенсации ХСН, ФВ ЛЖ менее 40%, с успешно выполненной ангиопластикой и/или коронарным шунтированием, не ранее 6 мес. до вступления в исследование.

Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром менее чем за 6 мес. до госпитализации; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания и результаты исследования.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Данные ЭхоКГ получены с помощью ультразвуковых систем VIVID E9 (GE Healthcare) с использованием матричного секторного фазированного датчика M3S (1,5–4,0 МГц) в парастернальном доступе по длинной и короткой оси, а также в апикальном доступе (5-, 4- и 2-камерной позиции). Оценка данных ЭхоКГ проводилась согласно рекомендациям по оценке камер сердца Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии [10].

В качестве показателя глобальной систолической функции ЛЖ оценивали показатели глобальной продольной деформации, апикальной и базальной ротации, скручивания и их скоростных характеристик в конце систолы.

В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла и затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии — 2D-speckle tracking с использованием Soft программы (Echopac PC, GE Healthcare). Ротация оценивалась из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов и верхушки, скоростные показатели ротации оценивались в конце систолы. Ротация верхушки в норме имеет положительное значение, а ротация на базальном уровне — отрицательное значение, т. к. верхушка в систолу движется против часовой стрелки, а базальные сегменты — по часовой стрелке. Скручивание ЛЖ рассчитывалось как абсолютная разница между апикальной и базальной ротацией [13]. При оценке глобальной продольной деформации ЛЖ за снижение показателя принималось значение более 18% [14].

Кроме того, всем больным проводилась инвазивная коронарная ангиография с целью исключения прогрессирования коронарного атеросклероза как причины декомпенсации ХСН, ЭМБ — для диагностики воспаления в ткани миокарда. Критерии активности воспаления оценивались по Далласским критериям [7]. После чего были сформированы две группы: с воспалением в миокарде (группа 1), без воспаления в миокарде (группа 2).

Все больные с признаками вирусного миокардита (64%), а также с выраженной и умеренной экспрессией кардиотропных вирусов без миокардита (13%) получали

специфическую противовирусную терапию (валцикло-вир для элиминации вируса герпеса 1, 2, 6-го типа, интерферон альфа-2-бета для элиминации энтеровируса, аденовируса и цитомегаловируса) [15].

Клинико-функциональные параметры оценивали при помощи следующих методик: шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева, тест 6-минутной ходьбы, динамика ФК ХСН и ИБС.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Excel 2010 и Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., Tulsa OK, USA). Проверка гипотезы о гауссовском распределении по критерию Шапиро — Уилка отвергла эту гипотезу. Сравнение независимых малых выборок проводили с помощью теста Манна — Уитни. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовался критерий Уилкоксона. Корреляция оценивалась по Спирмену. Для определения зависимости частоты встречаемости признака в зависимости от воспаления в миокарде использовали точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение), Me (Q1; Q3), где Me — медианы и Q1-нижнего и Q3-верхнего квартилей. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

С 2015 по 2017 г. в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ было госпитализировано 25 человек с симптомами декомпенсации ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Включено: 21 мужчина — 84% и 4 женщины — 16% в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст — $60,12 \pm 9,3$). Время от диагностики ИБС до развития ХСН составило 72,0 (13,0;144,0) мес., а период развития ХСН — 14,5 (7,8;42,5) мес. Анализ клинико-anamnestических данных не выявил статистически значимых различий между группами, кроме преобладания количества случаев аортокоронарного шунтирования — АКШ ($p=0,0309$) в группе 1 (табл. 1). Установлено, что у каждого второго больного наблюдалось нарушение ритма сердца, представленное желудочковой тахикардией — 48% и фибрилляцией предсердий — 56%, а также нарушение проведения ритма сердца в 48% случаев. Обращает на себя внимание и низкая приверженность к медикаментозной терапии на догоспитальном этапе (табл. 1).

Проведенный анализ клинических проявлений согласно классификации острой сердечной недостаточности показал, что в группе 1 — 31% и в группе 2 — 22% случаев, когда наблюдались признаки перегрузки и периферической гипоперфузии (рис. 1).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал увеличение маркеров некроза миокарда у нескольких больных, однако статистически значимых различий между группами не наблюдалось. В группе 2 на момент выписки отмечалось статистически значимое увеличение уровня тропонина I ($p=0,0382$), но не соответствовало критериям

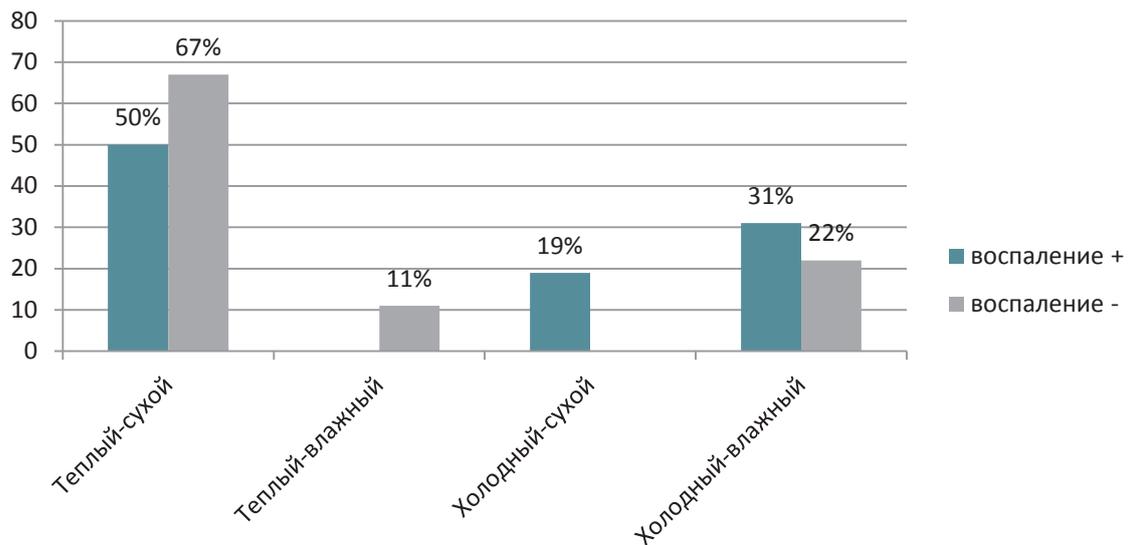


Рис. 1. Классификация острой сердечной недостаточности

инфаркта миокарда. Также не установлена связь маркеров некроза миокарда (тропонин I, КФК, КФК МВ) с некрозом и лимфоцитозом в ткани миокарда (табл. 1).

При анализе ЭхоКГ-показателей различий между группами не найдено, у всех больных была зарегистрирована дилатация ЛЖ, нарушение локальной сократимости и ФВ ЛЖ менее 30%. Через год наблюдений установлено статистически значимое увеличение КДИ ЛЖ в обеих группах ($p=0,0180$ и $p=0,0280$ соответственно), уменьшение толщины МЖП ЛЖ ($p=0,0491$) в группе 1 и увеличение ИММ ЛЖ ($p=0,04995$) в группе 2. Также за время наблюдения значимо улучшилась функция митрального клапана ($p=0,0330$) в обеих группах (табл. 2).

Из таблицы 3 видно, что исходно в обеих группах наблюдалось снижение базальной ротации ЛЖ, ее систолической скорости и глобальной продольной деформации ЛЖ. Кроме того, в группе 1 наблюдалось нарушение скручивания ЛЖ и статистически значимое снижение апикальной ротации на 49% ($p=0,0313$) и ее систолической скорости на 44% ($p=0,0157$) при декомпенсации ХСН. Через год наблюдений между группами не наблюдалось различий за счет улучшения биомеханики верхушки ЛЖ в группе 1. Кроме того, в группе 1 отмечалось снижение абсолютного модуля глобальной продольной деформации ЛЖ на 28% ($p=0,0431$).

Таблица 2

ЭхоКГ-показатели у больных декомпенсированной ХСН ишемического генеза

Показатели	Me (Q1; Q3), % (n)			
	с воспалением		без воспаления	
	при поступлении (n=16)	через год (n=12)	при поступлении (n=9)	через год (n=8)
КДИ ЛЖ, мл/м ²	100,0(82,1;126,4)	168,5(78,0;200,0)**	97,8(69,8;105,8)	139,0(100,0;163,5)**
КСИ ЛЖ, мл/м ²	69,3(58,5;98,9)	83,5(41,3;100,3)	74,3(47,5;80,3)	67,3(41,0;77,7)
ФВ ЛЖ, %	24,0(20,5;40,5)	28,0(20,5;39,5)	26,3(20,0;35,8)	29,5(19,5;39,5)
ИНЛС, усл. ед.	1,81(46,7;86,5)	1,81(1,44;1,94)	2,06(1,76;2,09)	1,69(1,50;2,06)
МЖП, мм	10,0(8,0;11,0)	9,0(7,0;11,0)**	12,0(10,5;14,5)	12,0(11,0;12,0)
ЗСЛЖ, мм	11,0(11,0;12,0)	12,0(11,0;13,0)	12,5(11,0;14,0)	12,5(12,0;13,5)
ЛП, мм	47,0(41,0;53,0)	43,0(42,0;44,0)	47,5 (39,0;52,5)	48,5 (43,5;51,0)
ЛПИ, мл/м ²	41,0(38,0;51,0)	37,6(32,8;46,0)	39,0(29,0;53,6)	30,0(17,5;34,3)
ИММ ЛЖ, г/м ²	152,4(127,5;223,4)	168,7(114,8;218,5)	166,1(143,7;232,9)	184,1(169,4;212,8)**
СДПЖ, мм рт. ст.	45,0(37,0;61,0)	37,0(35,5;45,0)	46,0(36,0;17,0)	35,0(24,0;47,0)
МН 1–2/3–4-й степени	56(9)/ 44(7)	83(10)/8(1)	78(7)/11(1)	75(6)/-
ТН 1–2/3–4-й степени	50(8)/6(1)	50(6)/-	11(1)/22(2)	75(6)/13(1)

Примечание: * — $p<0,05$, статистически значимое между группами. ** — $p<0,05$, статистически значимое изменение показателя в динамике. КДИ — индекс конечного диастолического объема; КСИ — индекс конечного систолического объема; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ЛПИ — индекс объема левого предсердия; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; МН — митральная недостаточность; ТН — трикуспидальная недостаточность.

Таблица 3

Показатели 2D speckle-tracking ЭхоКГ

Показатели	Me (Q1; Q3)			
	с воспалением		без воспаления	
	при поступлении (n=16)	через год (n=12)	при поступлении (n=9)	через год (n=8)
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-6,80 (-8,30;-5,40)	-4,4 (-5,40;-3,70)	-6,00 (-7,20;-3,45)	-5,2 (-6,2;-4,4)
Базальная ротация, °	-3,75 (-6,36;-2,81)	-4,48 (-5,31;-0,69)	-3,44 (-4,50;-1,53)	-4,78 (-5,50;-0,69)
Систолическая скорость базальной ротации, °/с ⁻¹	-27,34 (-37,19;-20,78)	-34,38 (-59,06;-5,47)	-37,19 (-52,52;-25,71)	-51,41 (-62,44;-16,41)
Апикальная ротация, °	2,88 (1,20;4,81)*	2,89 (1,55;7,73)	5,76 (4,21;7,40)	4,30 (1,02;13,28)
Систолическая скорость апикальной ротации, °/с ⁻¹	19,69 (15,00;27,13)*	24,41 (7,66;41,56)	39,38 (24,61;54,14)	38,28 (17,50;80,94)
Скручивание, °	6,50 (3,95;8,77)	8,00 (1,03;12,38)	8,86 (5,25;9,88)	8,42 (3,28;8,77)
Систолическая скорость скручивания, °/с ⁻¹	36,09 (28,00;61,72)	48,09 (9,84;70,00)	46,49 (23,31;49,61)	57,97 (40,47;108,28)

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимое между группами.

За истекший период уровень общей смертности среди больных ХСН с систолической дисфункцией ишемического генеза составил 38% в группе 1 и 11% в группе 2, сердечно-сосудистой смерти — 25 и 11% соответственно. В свою очередь, количество повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН за этот временной промежуток в группе 1 составило 25 и 11% в группе 2.

Обсуждение

Анализ клинико-anamnestических характеристик больных не показал различий между группами, кроме значимо чаще выполняемого АКШ ($p=0,00650$) в группе 1. Стоит отметить незначительное преобладание жалоб на одышку, перебои в работе сердца, тахипноэ в группе 1. Группы не различались по сывороточным маркерам воспаления, однако отмечалась отрицательная динамика в виде статистически значимого повышения уровня тропонина I в группе 2, вызванное местной воспалительной реакцией после проведения ЭМБ, по сравнению с группой 1, где неспецифическое увеличение уровня тропонина I находилось на одном уровне за счет исходного воспаления в ткани миокарда.

Следовательно, при быстром развитии и прогрессировании ишемической ХСН после оптимальной реваскуляризации миокарда необходимо исключить воспалительный компонент, являющийся наиболее возможной причиной ее декомпенсации.

Результаты проведенной ЭхоКГ через год продемонстрировали статистически значимое увеличение КДИ ЛЖ в обеих группах — на 68,5% ($p=0,0180$) и 42% ($p=0,0280$) соответственно, а также увеличение ИММ ЛЖ ($p=0,04995$) в группе 2.

Кроме того, полученные нами данные о нарушении базальной и апикальной ротации, их скоростных характе-

ристик, а также нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ соответствуют мировой литературе [16]. В настоящее время в рутинной практике используется только глобальная продольная деформация ЛЖ, остальные же показатели 2D speckle-tracking используются только в качестве исследовательского инструмента [10, 11]. Следует отметить, что 2D speckle-tracking ЭхоКГ является вспомогательным инструментом для оценки структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ и коррелирует с воспалением, подтвержденным при помощи ЭМБ [17]. Обнаруженное нами значимое снижение апикальной ротации ЛЖ ($p=0,0313$) и ее систолической скорости ($p=0,0157$) только в группе 1, а также отсутствие различий между группами через год наблюдения за счет улучшения биомеханики верхушки ЛЖ, уменьшения толщины МЖП ЛЖ ($p=0,0491$), вероятно, обусловлено уменьшением воспалительного процесса в миокарде после проведенной противовоспалительной терапии. Таким образом, нарушение биомеханики верхушки ЛЖ с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда и ухудшение течения ХСН могут являться возможным дополнительным критерием воспаления в миокарде. Стоит отметить также снижение абсолютного модуля глобальной продольной деформации ЛЖ на 28% ($p=0,0431$) в группе 1.

В свою очередь, снижение глобальной продольной деформации ЛЖ, увеличение КДИ ЛЖ и ИММ ЛЖ можно расценивать как проявления продолжающегося неблагоприятного ремоделирования ЛЖ среди больных с ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [11]. При этом в группе 1 наблюдались более явные нарушения структурно-функционального состояния ЛЖ и преобладание количества неблагоприятных исходов, что может свидетельствовать о негативном влиянии воспаления на течение ХСН.

Выводы

Снижение апикальной ротации ЛЖ и ее систолической скорости у больных ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда может являться дополнительным критерием сопутствующего воспаления в миокарде.

Среди больных ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ более выраженное ремоделирование сердца, проявляющееся дилатацией ЛЖ и истончением стенок ЛЖ, наблюдалось в группе с воспалением.

Литература

1. Энглевский Н. А., Гутор С. С., Шилов Б. В., Казаков В. А., Андреев С. Л., Суходоло И. В. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией. *Медицинские информационные системы*. 2014; 2: 33–39.
2. Кручинкина Е. В., Рябов В. В., Рябова Т. Р., Роговская Ю. В., Баталов Р. Е. Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у больных декомпенсированной сердечной недостаточности с систолической дисфункцией ишемического генеза. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 32(1): 46–50.
3. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., Das S. R., Ferranti S., Després J., Fullerton H. J., Howard V. J., Huffman M. D., Isasi C. R., Jiménez M. C., Judd S. E., Kissela B. M., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Liu S., Mackey R. H., Magid D. J., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Muntner P., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D. K., Reeves M. J., Rodriguez C. J., Rosamond W., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan T. N., Virani S. S., Woo D., Yeh R. W., Turner M. B. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 135(20): e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
4. Roger V. L. Epidemiology of Heart Failure. *NIH Public Access*. 2013; 113(6): 646–659. DOI: 10.1161 / CIRCRESAHA.113.300268.
5. Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V. P., Coats A. J., Piepoli M. F., Crespo-Leiro M. G., Laroche C., Seferovic P. M., Anker S. D., Ferrarri R., Ruschitzka F., Lopez-Fernandez S., Miani D., Filippatos G., Maggioni A. P.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1242–1254.
6. Кручинкина Е. В., Рябов В. В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 1(153): 72–77.
7. Amm Ch. E., Cooper L. T. Management of myocarditis. *Heart Metab.* 2014; 62: 8–12.
8. Saforio A. L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S. B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail. Rev.* 2013; 8(6): 715–732. DOI: 10.1007/s10741-012-9364-5.
9. Павлюкова Е. Н., Трубина Е. В., Карпов Р. С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии «след пятна». *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 27(3): 37–42.
10. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J.-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015; 28(1): 1–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jecho.2014.10.003>.

11. Sengelov M., Jorgensen P. G., Jensen J. S., Bruun N. E., Olsen F. J., Fritz-Hansen T., Nochioka K., Biering-Sorensen T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8(12): 1351–1359. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013.
12. Ryabov V. V., Kruchinkina E. V., Rogovskaya Y. V., Ryabova T. R., Batalov R. E., Rebenkova M. S., Popov S. V., Karpov R. S. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial. *Clin. Trials DeGener. Dis.* 2016; 1(4): 160–165.
13. Карпов Р. С., Павлюкова Е. Н. Глобальная деформация, ротация и скручивание левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. *Центрально-азиатский медицинский журнал*. 2012; 1: 19–27.
14. Favot M., Courage C., Ehrman R., Khait L., Levy P. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J. Emerg. Med.* 2016; 17(1): 54–60. DOI: 10.5811/westjem.2015.12.28521.
15. Dominguez F., Kühl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69(2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
16. Phillips A. A., Cote A. T., Bredin S. S., Warburton D. E. Heart disease and left ventricular rotation — a systematic review and quantitative summary. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12(46): 1–19. DOI: 10.1186/1471-2261-12-46.
17. Escher F., Kasner M., Kühl U., Heymer J., Wilkenshoff U., Tschöpe C., Schultheiss H.-P. New Echocardiographic Findings Correlate with Intramyocardial Inflammation in Endomyocardial Biopsies of Patients with Acute Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2013; 1–19. Article ID 875420. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/875420>.

References

1. Englevsky N. A., Gutor S. S., Shilov B. V., Kazakov V. A., Andreev S. L., Sukhodolo I. V. Creation of a software package for automation of myocardial morphometry when choosing the method of operative treatment of patients ischemic cardiomyopathy. *Medical information systems*. 2014; 2: 33–39 (In Russ).
2. Kruchinkina E. V., Ryabov V. V., Ryabova T. R., Rogovskaya Yu. V., Batalov R. E. The occurrence and profile of cardiotropic viral agents in the myocardium in patients with decompensated heart failure with systolic dysfunction of ischemic genesis. *Siberian Medical Journal*. 2017; 32(1): 46–50 (In Russ).
3. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., Das S. R., Ferranti S., Després J., Fullerton H. J., Howard V. J., Huffman M. D., Isasi C. R., Jiménez M. C., Judd S. E., Kissela B. M., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Liu S., Mackey R. H., Magid D. J., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Muntner P., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D. K., Reeves M. J., Rodriguez C. J., Rosamond W., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan T. N., Virani S. S., Woo D., Yeh R. W., Turner M. B. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 135(20): e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
4. Roger V. L. Epidemiology of Heart Failure. *NIH Public Access*. 2013; 113(6): 646–659. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
5. Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V. P., Coats A. J., Piepoli M. F., Crespo-Leiro M. G., Laroche C., Seferovic P. M., Anker S. D., Ferrarri R., Ruschitzka F., Lopez-Fernandez S., Miani D., Filippatos G., Maggioni A. P.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1242–1254.

6. Kruchinkina E. V., Ryabov V. V. Immune response in decompensation of ischemic chronic heart failure. *Russian Cardiology Journal*. 2018; 1(153): 72–77 (In Russ).
7. Amm Ch. E., Cooper L. T. Management of myocarditis. *Heart Metab.* 2014; 62: 8–12.
8. Caforio A. L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S. B., Illiceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18(6): 715–732. DOI: 10.1007/s10741-012-9364-5.
9. Pavlyukova Ye. N., Trubina E. V., Karpov R. S. Deformity of the left ventricle in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy according to ultrasound technology “2D speckle tracking”. *Siberian Medical Journal*. 2012; 27(3): 37–42 (In Russ).
10. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J.-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
11. Sengelov M., Jorgensen P. G., Jensen J. S., Bruun N. E., Olsen F. J., Fritz-Hansen T., Nochioka K., Biering-Sørensen T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8(12): 1351–1359. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013.
12. Ryabov V. V., Kruchinkina E. V., Rogovskaya Y. V., Ryabova T. R., Batalov R. E., Rebenkova M. S., Popov S. V., Karpov R. S. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial. *Clin. Trials DeGener. Dis.* 2016; 1(4): 160–165.
13. Karpov R. S., Pavlyukova Ye. N. Global deformation, rotation and twisting of the left ventricle in patients with coronary heart disease with severe left ventricular dysfunction. *Central Asian Med. J.* 2012; 1: 19–27 (In Russ).
14. Favot M., Courage C., Ehrman R., Khat L., Levy P. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J. Emerg. Med.* 2016; 17(1): 54–60. DOI: 10.5811/westjem.2015.12.28521.
15. Dominguez F., Kühl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69(2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
16. Phillips A. A., Cote A. T., Bredin S. S., Warburton D. E. Heart disease and left ventricular rotation a systematic review and quantitative summary. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12(46): 1–19. DOI: 10.1186 / 1471-2261-12-46.
17. Escher F., Kasner M., Kühl U., Heymer J., Wilkenschoff U., Tschöpe C., Schultheiss H. P. New Echocardiographic Findings Correlate with Intramyocardial Inflammation in Endomyocardial Biopsies of Patients with Acute Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2013; 1–19. Article ID 875420. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/875420>.

Поступила 16.04.2018

Received April 16.2018

Сведения об авторах

Кручинкина Екатерина Владимировна*, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: katy990@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения функциональной и ультразву-

ковой диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: rtrtom@mail.ru.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета. E-mail: mynga@sibmail.com.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Kruchinkina Ekaterina V.*, Postgraduate Student, Cardiac Emergency Department; Cardiologist of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: katy990@mail.ru.

Ryabova Tamara R., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: rtrtom@mail.ru.

Rogovskaya Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Chief of Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. E-mail: mynga@sibmail.com.

Batalov Roman E., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Ryabov Vyacheslav V., Dr. Sci. (Med.), Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University. E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

СОСТОЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ПЕРФУЗИИ И СОКРАТИМОСТИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО И НЕИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

А. И. Мишкина*, К. В. Завадовский, М. О. Гуля, В. В. Саушкин, Д. И. Лебедев, Ю. Б. Лишманов

Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель: используя комплекс радионуклидных методов исследования, изучить взаимосвязь между состоянием симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии.

Материал и методы. В исследование были включены 33 пациента с хронической сердечной недостаточностью III ФК (NYHA) ишемической ($n=13$, 39%) и неишемической ($n=20$, 61%) этиологии. Всем пациентам была выполнена сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, радионуклидная томоventрикулография с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ эритроцитами, перфузионная сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в условиях функционального покоя. По результатам сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ рассчитывали ранний и отсроченный индексы сердце/средостение, скорость вымывания препарата. По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ оценивали размер дефекта накопления радиофармпрепарата (нормализованное значение SRS) в миокарде левого желудочка и площадь дефекта перфузии (Extent R). По данным радионуклидной томоventрикулографии оценивали конечно-систолический и диастолический объемы, фракцию выброса обоих желудочков сердца, а также показатели, отражающие внутри- и межжелудочковую диссинхронию.

Результаты. При анализе результатов сцинтиграфических исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии статистически значимых межгрупповых различий по указанным показателям выявлено не было. Была установлена статистически значимая корреляция отсроченного индекса сердце/средостение со значениями конечно-диастолического объема и конечно-систолического объема левого желудочка ($-0,54$ и $-0,5$, $p<0,05$), и показателями диссинхронии обоих желудочков: $-0,42$ ($p<0,05$) для левого желудочка и $-0,36$ ($p<0,05$) для правого желудочка, а также корреляция показателя скорости вымывания препарата и фракции выброса правого желудочка ($0,40$, $p<0,05$). При анализе группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза была выявлена сильная корреляция показателя скорости вымывания препарата и конечно-диастолического объема левого желудочка ($0,75$, $p<0,05$), скорости вымывания препарата и конечно-систолического объема левого желудочка ($0,68$, $p<0,05$), а также средней силы отрицательная взаимосвязь отсроченного индекса сердце/средостение и фракции выброса правого желудочка ($-0,57$, $p<0,05$), отсроченного индекса сердце/средостение и ударного объема правого желудочка ($-0,57$, $p<0,05$). В группе пациентов с кардиомиопатией неишемического генеза отмечалась сильная корреляция отсроченного индекса сердце/средостение и показателями: конечно-систолический объем левого желудочка ($-0,77$, $p<0,05$), фракция выброса левого желудочка ($0,77$, $p<0,05$), ударный объем правого желудочка ($0,83$, $p<0,05$), фракция выброса правого желудочка ($0,62$, $p<0,05$). Кроме того, средней силы корреляция была выявлена между показателями скорости вымывания препарата и диссинхронии левого желудочка ($0,6$, $p<0,05$).

Выводы. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью характеризуются взаимосвязью индексов симпатической активности с показателями объемов, гемодинамики и сократимости желудочков сердца. Установлено, что взаимосвязи состояния симпатической активности сердца с миокардиальной перфузией и сократимостью зависят от генеза хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, хроническая сердечная недостаточность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00106

Для цитирования: Мишкина А. И., Завадовский К. В., Гуля М. О., Саушкин В. В., Лебедев Д. И., Лишманов Ю. Б. Состояние симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 35–41. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-35-41>

CARDIAC SYMPATHETIC ACTIVITY, MYOCARDIAL PERFUSION AND HEART CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC AND NON-ISCHAEMIC HEART FAILURE

A. I. Mishkina*, K. V. Zavadovskiy, M. O. Gulya, V. V. Saushkin, D. I. Lebedev, Yu. B. Lishmanov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Purpose: to assess the cardiac sympathetic activity, perfusion and contractility in ischemic and nonischemic chronic heart failure patients by using a radionuclide methods.

Material and Methods. The study included 33 heart failure patients with NYHA class III and ischemic ($n=13,39\%$) and non-ischemic ($n=20,61\%$) heart failure. All patients underwent ^{123}I -MIBG imaging, myocardial perfusion imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and gated blood-pool single-photon emission computed tomography. Based on ^{123}I -MIBG study heart to mediastinum ratio as well as ^{123}I -MIBG washout rate were calculated. According to the myocardial perfusion imaging, Summed Rest Score was evaluated. Systolic and diastolic functions and ejection fraction as well as mechanical intraventricular dyssynchrony of both ventricles were analyzed by gated blood-pool single-photon emission computed tomography.

Results. There was no statistically significant difference of hemodynamic parameters between the groups. In the first group, which include patients with ischemic heart failure, there were found the following correlations: washout rate and left ventricular end-diastolic volume ($0.75; p<0.05$), washout rate and left ventricular end-systolic volume ($0.68; p<0.05$), heart to mediastinum ratio and right ventricular ejection fraction ($-0.57; p<0.05$). In the group of patients with non-ischemic heart failure there were the following correlation: heart to mediastinum ratio and left ventricular end-systolic volume ($-0.77; p<0.05$), heart to mediastinum ratio and left ventricular ejection fraction ($0.77; p<0.05$), heart to mediastinum ratio and right ventricular ejection fraction ($0.62; p<0.05$), washout rate and left ventricular interventricular dyssynchrony ($0.6; p<0.05$).

Conclusion. It was found out that heart failure patients were characterized by a correlation between sympathetic activity and volumes, hemodynamics and contractility of heart ventricles. The relationship between the cardiac sympathetic activity and myocardial perfusion as well as contractility depend on the etiology of chronic heart failure.

Keywords: ^{123}I -MIBG cardiac imaging, cardiac Sympathetic activity, myocardial perfusion imaging, heart failure

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-315-00106

For citation: Mishkina A. I., Zavadovskiy K. V., Gulya M. O., Saushkin V. V., Lebedev D. I., Lishmanov Yu. B. Cardiac Sympathetic Activity, Myocardial Perfusion and Heart Contractility in Patients with Ischaemic and Non-Ischaemic Heart Failure. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 35–41. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-35-41>

Введение

Важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) играет патологическая активация симпатической нервной системы сердца. В ответ на снижение сократительной способности миокарда повышается выброс норадреналина в синаптическую щель. Этот процесс сопровождается снижением обратного нейронального захвата норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями, приводя к снижению чувствительности β -адренорецепторов на постсинаптической мембране, нарушению регуляции транспорта норадреналина в нервном окончании, что еще более усугубляет нарушение сократительной способности сердца, замыкая, таким образом, «порочный круг» [1].

Благодаря использованию радиофармпрепаратов (РФП), способных избирательно накапливаться непосредственно в симпатических нервных терминалях, становится возможной как визуальная, так и количественная оценка состояния симпатической иннервации сердца [2, 3]. Одним из наиболее востребованных диагностических препаратов для оценки симпатической иннервации сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ). Синтез данного РФП

осуществлен на основе гуанетидина — симпатолитика, угнетающего передачу возбуждения с адренергических нейронов. Поступая в кровоток, он захватывается нейрональными окончаниями и переносится через мембрану путем активного транспорта. Изначально основной сферой применения МИБГ являлась визуализация нейроэндокринных опухолей [4].

Значимость сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ в прогнозе ХСН была показана во многих исследованиях [5–7]. В то же время в литературе недостаточно данных о взаимосвязи состояния симпатической активности и сократимости сердца у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза.

Цель данного исследования: используя комплекс радионуклидных методов исследования, изучить взаимосвязь между состоянием симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента с ХСН III ФК (NYHA). Средний возраст обследуемых составил 56 ± 11 лет, 64% мужчин ($n=21$) и 36% женщин ($n=12$). Все пациенты были подразделены на две группы, первую со-

ставили больные ХСН ишемического генеза (13 пациентов, 39%), вторую — с кардиомиопатией неишемического

генеза (20 пациентов, 61%). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Вся выборка	1-я группа (пациенты с ишемической ХСН)	2-я группа (пациенты с неишемической ХСН)
Возраст	56 (49–63)	61 (53–69)	53 (44–62)
Пол (м/ж)	21/12	6/6	14/6
Класс СН (NYHA)	III	III	III
ФВ ЛЖ, %	27 (20–36)	26 (19–36)	28 (20–38)
Длительность QRS	161 (150–170)	164 (155–165)	161 (150–174)
ТШХ, шагов	277 (257–296)	278 (259–298)	276 (255–296)

Примечание: СН — сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТШХ — тест 6-минутной ходьбы.

Критерии исключения: 1) ФК СН I–II по NYHA или отсутствие СН; 2) наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований; 3) индивидуальная непереносимость препаратов; 4) отказ пациента от проведения исследования.

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике НИИ кардиологии, у пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам в обеих группах была выполнена сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ для оценки состояния симпатической активности сердца, ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) в условиях функционального покоя и радионуклидная томографикулография (РТВГ) с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ эритроцитами для оценки объемных, скоростных показателей гемодинамики и сократимости правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) сердца.

Все сцинтиграфические исследования были выполнены на гибридном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ/КТ) Discovery 570 с (GE Healthcare, США), включающем гамма-камеру с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными (CZT) детекторами. Изображения были записаны в томографическом режиме с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Во время исследований пациенты располагались в положении лежа на спине с отведенными за голову руками.

Сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ проводили по протоколу раннего и отсроченного сканирования — через 15 и 240 мин после внутривенного введения 11–370 МБк РФП. Длительность записи составляла 10 мин. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{123}I — 159 кЭв, ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%.

Перфузионную сцинтиграфию миокарда выполняли с использованием РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в дозе 370–450 МБк в состоянии покоя. Запись сцинтиграфического изображения выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл) через 90 мин после инъ-

екции РФП. Центр энергетического окна был установлен на фотопик $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Продолжительность записи составляла 10 мин.

Для выполнения томографикулографии производили метку эритроцитов *in vivo*. Для этого пациентам последовательно, с интервалом 10 мин, внутривенно вводили стерильный раствор «Пирфотеха» (в объеме 2 мл) и 500–550 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата. Запись информации осуществляли в течение 10 мин в ЭКГ-синхронизированном режиме.

Обработку полученных результатов осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Хайфа, Израиль). Для оценки общей симпатической активности на ранних и отсроченных сканах рассчитывали индекс сердце/средостение (Н/М) и скорость вымывания препарата (WR) [8].

Перфузию миокарда оценивали по данным сцинтиграфии миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Изображения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) были реконструированы с использованием алгоритма итеративной реконструкции с коррекцией аттенуации. Томографические изображения миокарда, полученные в покое, были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинным осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты ЛЖ, нормализованной к 100%. По полученным сцинтиграммам оценивали размер дефекта накопления РФП (нормализованное значение SRS) в миокарде ЛЖ и площадь дефекта перфузии (Extent R) [9].

Синхронизированные с сигналом ЭКГ-томосцинтиграммы кровяного пула сердца были обработаны в специализированной программе Blood Pool Gated SPECT 2009 (Cedars-Sinai Medical Center). По данным РТВГ оценивали конечно-систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО), фракцию выброса (ФВ) обоих желудочков сердца, а также показатели, отражающие внутри- и межжелудочковую диссинхронию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica v10. Для статистического

анализа использовали непараметрические критерии ввиду малого объема выборки. Статистическую значимость различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манна — Уитни. Количественные признаки представлены как медиана и квартили Me (Q25; Q75). Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Критерием статистической значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты

По результатам сцинтиграфии было установлено, что у пациентов с ХСН ишемической и неишемиче-

ской этиологии отмечалось выраженное снижение значений показателей симпатической иннервации сердца, увеличение объемных показателей, выраженное нарушение глобальной сократительной способности ЛЖ — ФВ ЛЖ составляла $< 45\%$ у всех пациентов. Кроме того, была выявлена внутри- и межжелудочковая диссинхрония (табл. 2). При этом контрактильность ПЖ была снижена (ФВ — $< 40\%$) у 16 (48%) пациентов. Между пациентами с ишемическим и неишемическим генезом ХСН статистически значимых межгрупповых различий по указанным показателям выявлено не было.

Таблица 2

Показатели симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда у пациентов с ХСН

Показатели	Вся выборка	1-я группа (пациенты с ишемической ХСН)	2-я группа (пациенты с неишемической ХСН)	p
Отсроченный Н/М	0,7 (0,4–1,1)	0,8 (0,4–1,1)	0,9 (0,6–1,1)	0,47
WR, %	24 (18–30)	29 (23–29)	25 (18–30)	0,59
SRS	7,5 (3–13)	9 (4–14)	8 (3–11)	0,57
Extant R, %	29 (12–39)	32 (10–51)	26 (13–39)	0,59
КДО ЛЖ, мл	290 (234–388)	335 (234–388)	305 (231–391)	0,54
КСО ЛЖ, мл	238 (157–298)	253 (157–298)	229 (139–317)	0,66
КДО ПЖ, мл	177 (132–217)	178 (132–212)	180 (122–222)	0,96
КСО ПЖ, мл	111 (66–141)	106 (75–135)	114 (64–152)	0,98
ФВ ЛЖ, %	24,5 (20–36)	26 (19–36)	28 (20–38)	0,63
ФВ ПЖ, %	39 (29–55)	40 (29–56)	41 (23–55)	0,98
Диссинхрония ЛЖ, мс	117 (92–153)	117 (91–177)	125 (92–170)	0,66
Диссинхрония ПЖ, мс	99 (74–153)	107 (74–149)	128 (69–178)	0,58
Межжелудочковая диссинхрония, мс	71 (39–92)	63 (34–92)	77 (44–93)	0,43

Примечание: SRS — нормализованное отношение размера дефекта накопления ^{99m}Tc -МИБИ в состоянии покоя; Extant R — площадь дефекта перфузии.

По результатам корреляционного анализа была выявлена статистически значимая взаимосвязь показателей состояния симпатической активности сердца (Н/М) и объемными показателями ЛЖ — КДО ЛЖ и КСО ЛЖ ($-0,54$ и $-0,5$, $p < 0,05$), диссинхронией обоих желудочков ($-0,42$, $p < 0,05$ для ЛЖ и $-0,36$, $p < 0,05$ для ПЖ). Кроме того, была выявлена корреляционная взаимосвязь показателя WR ^{123}I -МИБГ и ФВ ПЖ ($0,40$, $p < 0,05$).

При анализе группы пациентов с ХСН ишемического генеза была выявлена средней силы отрицательная взаимосвязь индекса Н/М с показателями ПЖ: ФВ ПЖ и УО ПЖ ($-0,57$ и $-0,57$, $p < 0,05$), а также сильная корреляция показателя WR ^{123}I -МИБГ и объемных показателей ЛЖ: КДО ЛЖ и КСО ЛЖ ($0,75$ и $0,68$, $p < 0,05$).

В группе пациентов с кардиомиопатией неишемического генеза была отмечена сильная корреляция индекса Н/М и показателей: КСО ЛЖ ($-0,77$, $p < 0,05$), ФВ ЛЖ ($0,77$, $p < 0,05$), УО ПЖ ($0,83$, $p < 0,05$), ФВ ПЖ ($0,62$, $p < 0,05$). Кроме того, средней силы корреляция была выявлена между показателями WR и диссинхронией ЛЖ ($0,6$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Основным результатом данного исследования является выполненная на CZT гамма-камере оценка показателей симпатической активности, миокардиальной перфузии и сократимости у пациентов с тяжелой ХСН ишемического и неишемического генеза. Было установлено, что пациенты обеих групп характеризуются выраженным снижением индекса Н/М и ускорением WR ^{123}I -МИБГ.

Ранее в многочисленных исследованиях было показано, что пациенты с ХСН имеют сниженные показатели Н/М и повышенную WR ^{123}I -МИБГ из сердца [5, 7]. В то же время в современной литературе представлено не так много работ, посвященных сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ на CTZ гамма-камерах. В работе Gimelli A. [10] на основании обследования 28 пациентов (гамма-камера Discovery NM 530 с; GE Healthcare; Хайфа, Израиль), среди которых было только 9 (32%) с ФК ХСН ≥ 2 (NYHA), была показана гетерогенность регионарного накопления ^{123}I -МИБГ, которая коррелировала с нарушением миокардиальной перфузии и сократительной функции ЛЖ. При этом от-

сроченный индекс Н/М составил $1,46 \pm 0,2$. В нашей работе контингент пациентов был значительно тяжелее (все пациенты имели ФВЛЖ $< 50\%$), что может служить объяснением более низких значений Н/М. В работе Agostini D. [11] также были выявлены более низкие значения индекса Н/М, полученные на CZT гамма-камере D-SPECT (Spectrum-Dynamics, Biosensors, Кесария, Израиль). Одним из объяснений данного феномена авторы считают более узкое (по оси Z) поле зрения CZT-детекторов, что определяет тот факт, что зона интереса с области средостения располагается каудальнее, то есть ближе к сердцу, и характеризуется более интенсивным сцинтилляционным счетом по сравнению с областью верхнего средостения.

Вторым важным результатом настоящего исследования является тот факт, что у пациентов с ишемическим генезом ХСН индекс Н/М был взаимосвязан только с показателями глобальной сократительной функции ПЖ (ФВ и УО), в то время как в группе пациентов с неишемическим генезом ХСН накопление ^{123}I -МИБГ продемонстрировало взаимосвязь с величинами объема и сократимости как ПЖ, так и ЛЖ. WR ^{123}I -МИБГ из сердца у пациентов с ишемическим генезом ХСН коррелировало с объемами ЛЖ, а при неишемической кардиомиопатии — только с левожелудочковой диссинхронией.

В литературе представлено ограниченное число работ, посвященных раздельной оценке состояния симпатической активности при ишемической и неишемической природе ХСН. В работе Clement I. P. [12] было установлено, что у пациентов с ишемическим генезом ХСН регионарные дефекты аккумуляции ^{123}I -МИБГ были значимо большими по площади и по тяжести в сравнении с пациентами, страдающими неишемической кардиомиопатией. В другом исследовании эти же авторы [13] установили, что у пациентов с ишемическим генезом ХСН большое прогностическое значение имеет размер дефекта перфузии, в то время как при неишемической кардиомиопатии критерием высокого риска сердечной смерти является наличие значимой разницы в размерах дефектов иннервации и перфузии.

Работы, посвященные изучению взаимосвязи симпатической активности сердца и сократительной функции ПЖ, практически отсутствуют. Исключение составляет исследование Sata N. [14], посвященное изучению взаимосвязи между WR ^{123}I -МИБГ и шириной комплекса QRS у пациентов с постоянной верхушечной стимуляцией ПЖ.

В то же время имеются убедительные данные, что функциональное состояние ПЖ определяет тяжесть и прогноз пациентов с ХСН [15]. Так, в работе Tabereaux P. [16] было выявлено, что наличие дисфункции ПЖ, которая оценивалась как снижение ФВ ПЖ менее 40% у пациентов с СН, является предиктором положительного ответа на кардиоресинхронизирующую терапию. При этом радионуклидная вентрикулография является методом, позволяющим проводить точную оценку объемов и сократимости ПЖ [17, 18]. Результаты работ Лебедева Д. И. [19–21] свидетельствуют, что сохраненная функциональная способность ПЖ, оцененная при помощи

радионуклидной равновесной вентрикулографии, ассоциирована с положительным эффектом кардиоресинхронизирующей терапии.

Наши результаты, полученные у пациентов с неишемической формой ХСН, подтверждают ранее сформулированную концепцию [22, 23] о наличии взаимосвязи между функциональным состоянием симпатической активности сердца, сократительной дисфункции ЛЖ и прогнозом в данной категории пациентов.

Основным недостатком настоящего исследования можно считать небольшой объем пациентов в обеих группах. Безусловно, полезным будет дальнейшее сопоставление полученных данных с исходами лечения ХСН, что позволит определить прогностическую значимость выявленных изменений симпатической активности, перфузии и сократимости сердца.

Заключение

В данной работе впервые представлены результаты полученной на CZT-гамма-камере радионуклидной оценки состояния симпатической активности сердца у пациентов с ишемической и неишемической формой ХСН. Установлено, что взаимосвязь состояния симпатической активности сердца с миокардиальной перфузией и сократимостью детерминирована генезом ХСН. Необходимы дальнейшие исследования пациентов с выраженной ХСН на CZT-гамма-камерах с целью стандартизации методики и определения пороговых значений прогноза неблагоприятных сердечных событий.

Литература

- Bohm M., La Rosee K., Schwinger R. H., Erdmann E. Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 146–153.
- Patel A. D., Iskandrian A. E. MIBG imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2002; 9: 75–94.
- Merlet P., Pouillart F., Dubois-Rande J. L., Delahaye N., Fumey R., Castaigne A., Syrota A. Sympathetic nerve alterations assessed with ^{123}I MIBG in the failing human heart. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 224–231.
- Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C., Baum R. P., Bischof Delaloye A., Maffioli L. $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37 (12): 2436–2446.
- Al Badarin F., Wimmer A. P., Kennedy K. F., Jacobson A. F., Bateman T. M. The utility of ADMIRE-HF risk score in predicting serious arrhythmic events in heart failure patients: Incremental prognostic benefit of cardiac ^{123}I -mIBG scintigraphy. *J. Nucl. Cardiol.* 2014; 21(4): 756–762.
- Piña I. L., Carson P., Lindenfeld J. A., Archambault W. T., Jacobson A. F. Persistence of ^{123}I -mIBG Prognostic Capability in Relation to Medical Therapy in Heart Failure (from the ADMIRE-HF Trial). *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(3): 434–439.
- Jacobson A. F., Senior R., Cerqueira M. D., Wong N. D., Thomas G. S., Lopez V. A., Agostini D., Weiland F., Chandna H., Narula J. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView myocardial imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2212–2221.
- Flotats A., Carrió I., Agostini D., Le Guldec D., Marcassa C., Schäfers M., Somsen G. A., Unlu M., Verberne H. J. European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic

- imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010; 37 (9): 1802–1812.
9. Завадовский К. В., Мишкина А. И., Мочула А. В., Лишманов Ю. Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017; 7(2): 56–64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.
 10. Gimelli A., Liga R., Giorgetti A., Genovesi D., Marzullo P. Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solidstate dedicated cardiac cadmium zinc telluride camera: first clinical experience. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 15: 575–585.
 11. Bellevre D., Manrique A., Legallois D., Bross S., Baavour R., Roth N., Blaire T., Desmots C., Bailliez A., Agostini D. First determination of the heart-to-mediastinum ratio using cardiac dual isotope (123I-MIBG/99mTc-tetrofosmin) CZT imaging in patients with heart failure: the ADRECARD study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42: 1912–1919.
 12. Clements I. P., Garcia E. V., Chen J., Folks R. D., Butler J., Jacobson A. F. Quantitative iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT imaging in heart failure with left ventricular systolic dysfunction: Development and validation of automated procedures in conjunction with technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 2016; 23(3): 425–435. DOI: 10.1007/s12350-015-0097-4.
 13. Clements I. P., Kelkar A. A., Garcia E. V., Butler J., Chen J., Folks R., Jacobson A. F. Prognostic significance of 123I-mIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17(4): 384–390. DOI:10.1093/ehjci/jev295.
 14. Sata N., Kawano T., Hamada N., Horinouchi T., Amitani S., Moriyama Y., Miyahara K. Predictor of underlying myocardial damage in normally functioning left ventricle with narrow QRS complex: relationship between QRS duration at right ventricle pacing and iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Ann. Nucl. Medicine*. 2009; 23(7): 639–641. DOI: 10.1007/s12149-009-0285-x.
 15. Brieke A., De Nofrio D. Right ventricular dysfunction in chronic dilated cardiomyopathy and heart failure. *Coronary Artery Disease*. 2005; 16(1): 5–11.
 16. Tabereaux P. V., Doppalapudi H., Kay G. N., McElderry H. T., Plumb V. J., Epstein A. E. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21(4): 431–435.
 17. Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Ефимова И. Ю., Кривоногов Н. Г., Ефимова И. Ю., Веснина Ж. В., Сазонова С. И., Саушкина Ю. В., Саушкин В. В., Ильюшенко Ю. Н., Гуля М. О., Пешкин Я. А., Мочула А. В. возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 30(2): 21–29.
 18. Завадовский К. В., Панькова А. Н. сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинская визуализация*. 2009; 3: 24–30.
 19. Лебедев Д. И., Криволапов С. Н., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Карпов Р. С., Попов С. В. Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 7(147): 87–92.
 20. Лебедев Д. И., Попов С. В., Мишкина А. И., Лебедева М. В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2018; 58(S2): 19–24. DOI: 10.18087/cardio.2436.
 21. Zavadovsky K. V., Gulya M. O., Lishmanov Yu. B., Lebedev D. I. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-bmip in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann. Nucl. Medicine*. 2016; 30(5): 325–333.
 22. Wakabayashi T., Nakata T., Hashimoto A., Yuda S., Tsuchihashi K., Travin M. I., Shimamoto K. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J. Nucl. Med.* 2001; 42(12): 1757–1767.
 23. Gerson M. C., McGuire N., Wagoner L. E. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2003; 9: 384–391.

References

1. Bohm M., La Rosee K., Schwinger R. H., Erdmann E. Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 146–153.
2. Patel A. D., Iskandrian A. E. MIBG imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2002; 9: 75–94.
3. Merlet P., Pouillart F., Dubois-Rande J. L., Delahaye N., Fumey R., Castaigne A., Syrota A. Sympathetic nerve alterations assessed with 123IMIBG in the failing human heart. *J. Nucl. Medicine*. 1999; 40: 224–231.
4. Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C., Baum R. P., Bischof Delaloye A., Maffioli L. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010; 37 (12): 2436–2446.
5. Al Badarin F., Wimmer A. P., Kennedy K. F., Jacobson A. F., Bateman T. M. The utility of ADMIRE-HF risk score in predicting serious arrhythmic events in heart failure patients: Incremental prognostic benefit of cardiac 123I-mIBG scintigraphy. *J. Nucl. Cardiol.* 2014; 21(4): 756–762.
6. Piña I. L., Carson P., Lindenfeld J. A., Archambault W. T., Jacobson A. F. Persistence of 123I-mIBG Prognostic Capability in Relation to Medical Therapy in Heart Failure (from the ADMIRE-HF Trial). *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(3): 434–439.
7. Jacobson A. F., Senior R., Cerqueira M. D., Wong N. D., Thomas G. S., Lopez V. A., Agostini D., Weiland F., Chandna H., Narula J. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView myocardial imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2212–2221.
8. Flotats A., Carrió I., Agostini D., Le Guludec D., Marcassa C., Schäfers M., Somsen G. A., Unlu M., Verberne H. J. European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010; 37(9): 1802–1812.
9. Zavadovsky K. V., Mishkina A. I., Mochula A. V., Lishmanov Yu. B. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *REJR*. 2017; 7(2): 56–64 (In Russ). DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
10. Gimelli A., Liga R., Giorgetti A., Genovesi D., Marzullo P. Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solidstate dedicated cardiac cadmium zinc telluride camera: first clinical experience. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 15: 575–585.
11. Bellevre D., Manrique A., Legallois D., Bross S., Baavour R., Roth N., Blaire T., Desmots C., Bailliez A., Agostini D. First determination of the heart-to-mediastinum ratio using cardiac dual isotope (123I-MIBG/99mTc-tetrofosmin) CZT imaging in patients with heart failure: the ADRECARD study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42: 1912–1919.
12. Clements I. P., Garcia E. V., Chen J., Folks R. D., Butler J., Jacobson A. F. Quantitative iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT imaging in heart failure with left ventricular systolic dysfunction: Development and validation of automated procedures in conjunction with technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 2016; 23(3): 425–435. DOI: 10.1007/s12350-015-0097-4.
13. Clements I. P., Kelkar A. A., Garcia E. V., Butler J., Chen J., Folks R., Jacobson A. F. Prognostic significance of 123I-mIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17(4): 384–390. DOI: 10.1093/ehjci/jev295.

14. Sata N., Kawano T., Hamada N., Horinouchi T., Amitani S., Moriyama Y., Miyahara K. Predictor of underlying myocardial damage in normally functioning left ventricle with narrow QRS complex: relationship between QRS duration at right ventricle pacing and iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Ann. Nucl. Medicine*. 2009; 23(7): 639–641. DOI: 10.1007/s12149-009-0285-x.
15. Brieke A., DeNofrio D. Right ventricular dysfunction in chronic dilated cardiomyopathy and heart failure. *Coronary Artery Dis.* 2005; 16(1): 5–11.
16. Tabereaux P. B., Doppalapudi H., Kay G. N., McElderry H. T., Plumb V. J., Epstein A. E. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21(4): 431–435.
17. Lishmanov Yu. B., Zavadovsky K. V., Efimova N. Yu., Krivonogov N. G., Efimova I. Yu., Vesnina Zh. V., Sazonova S. I., Saushkina Yu. V., Saushkin V. V., Ilyushenkova Yu. N., Gulya M. O., Peshkin Ya. A., Mochula A. V. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2015; 30(2): 21–29 (In Russ).
18. Pankova A. N., Zavadovsky K. V. Estimation of Dysfunction of the Heart's Right Ventricle at Patients with Pulmonary Embolism by Scintigraphy. *Medicinskaya vizualizaciya = Medical Visualization*. 2009; 3: 24–30.
19. Lebedev D. I., Krivolapov S. N., Zavadovsky K. V., Sazonova S. I., Karpov R. S., Popov S. V. right ventricle myocardium contractility as parameter of cardiac resynchronization efficacy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (7): 87–92. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-87-92.
20. Lebedev D. I., Popov S. V., Mishkina A. I., Lebedeva M. V. Effect of right ventricular myocardial contractility on the response to cardiac resynchronization therapy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(S2): 19–24 (In Russ). DOI: 10.18087/cardio.2436.
21. Zavadovsky K. V., Gulya M. O., Lishmanov Yu. B., Lebedev D. I. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-bmipp in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann. Nucl. Medicine*. 2016; 30(5): 325–333.
22. Wakabayashi T., Nakata T., Hashimoto A., Yuda S., Tsuchihashi K., Travin M. I., Shimamoto K. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J. Nucl. Medicine*. 2001; 42(12): 1757–1767.
23. Gerson M. C., McGuire N., Wagoner L. E. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiac Fail.* 2003; 9: 384–391.

Поступила 06.04.2018

Received April 06.2018

Сведения об авторах

Мишкина Анна Ивановна*, аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: anna123.2013@gmail.com.

Завадовский Константин Валериевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: Konstz@cardio-tomsk.ru.

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: morja20@yandex.ru.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: vitversus@gmail.com.

Лебедев Денис Игоревич, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: titze@mail.ru.

Лишманов Юрий Борисович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель научного направления Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Mishkina Anna I.*, Postgraduate Student, Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: anna123.2013@gmail.com.

Zavadovskiy Konstantin V., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: Konstz@cardio-tomsk.ru.

Gulya Marina O., Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: morja20@yandex.ru.

Saushkin Viktor V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: vitversus@gmail.com.

Lebedev Denis I., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: titze@mail.ru.

Lishmanov Yuriy B., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of scientific direction, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.

ДИНАМИКА МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СУПЕРОТВЕТОМ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н. Е. Широков*, В. А. Кузнецов, А. М. Солдатова, С. М. Дьячков, Д. В. Криночкин

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель: оценить клинические особенности организма и морфофункциональные свойства сердца, а также изучить динамику механической диссинхронии у больных с хронической сердечной недостаточностью и суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Материал и методы. Было обследовано 72 пациента (средний возраст $54,3 \pm 8,9$ года) исходно и при двух явках: в $10,5 \pm 3,7$ и $52,0 \pm 21,4$ мес. Пациенты были разделены на группы: I группа ($n=31$) — с уменьшением конечно-систолического объема левого желудочка $\geq 30\%$ (суперреспондеры) и II группа ($n=41$) — уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка $< 30\%$ (несуперреспондеры).

Результаты. Исходно были выявлены различия по наличию инфаркта миокарда в анамнезе (22,5% в I группе и 46,3% — во II группе; $p=0,038$), группы были сопоставимы по выраженности электрической и механической диссинхронии. Период аортального предызгнания в группе суперреспондеров статистически значимо уменьшался на обеих контрольных явках, во II группе статистически значимого изменения выявлено не было. Период предызгнания из легочной артерии в сравнении с исходными данными статистически значимо увеличился только в группе нереспондеров на второй контрольной явке. Механическая межжелудочковая задержка статистически значимо уменьшилась в I группе на обеих контрольных явках в сравнении с исходными значениями, во II группе — только на первой контрольной явке. Максимальная межсегментарная задержка, оцененная с помощью тканевой доплерографии, статистически значимо уменьшилась в обеих группах в сравнении с исходными значениями. Выживаемость больных с суперответом составила 87,1%, несуперреспондеров — 65,9% (Log-Rank test $p=0,038$).

Обсуждение. По результатам субанализа исследования Echo-CRT было показано, что уменьшение механической диссинхронии на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии связано с меньшей частотой госпитализаций по причине сепречной недостаточности или смерти. Персистирующая же или ухудшающаяся диссинхрония по данным ЭхоКГ, возможно, является маркером тяжести заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имеет прогностическое значение. Важно отметить, что в нашем исследовании изложенные явления подтверждают сохранение эффекта сердечной ресинхронизирующей терапии при длительном периоде наблюдения у суперреспондеров и, напротив, ограниченность эффекта сердечной ресинхронизирующей терапии краткосрочным периодом наблюдения в группе больных с отсутствием суперответа.

Заключение. Суперответ ассоциирован с уменьшением механической диссинхронии при длительном периоде наблюдения, более высокой выживаемостью.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, суперответ, механическая диссинхрония, длительный период наблюдения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Динамика механической диссинхронии у пациентов с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 42–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-42-50>

DYNAMICS OF MECHANICAL DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH SUPERRESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONISATION THERAPY WITH A LONG-TERM FOLLOW-UP

N. E. Shirokov*, V. A. Kuznetsov, A. M. Soldatova, S. M. Diachkov, D. V. Krinochkin

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Aim. The aim is to assess clinical features of organism and morpho-functional properties of heart and to study the dynamics of mechanical dyssynchrony in patients with congestive heart failure and superresponse to cardiac resynchronization therapy.

Material and Methods. 72 patients were examined (mean age 54.3 ± 8.9 years) at baseline and during follow-up visits: 10.5 ± 3.7 months, 52.0 ± 21.4 months. Patients were divided into groups: I group ($n=31$) with decrease of left ventricle endsystolic volume $\geq 30\%$ (superresponders) and II group ($n=41$) — decrease of left ventricle endsystolic volume $< 30\%$ (nonsuperresponders).

Results. At baseline there were differences in the presence of myocardial infarction (22.5% in I group vs 46.3% in II group; $p=0.038$), the groups were comparable in severity of electrical and mechanical dyssynchrony. Left ventricle pre-ejection period in I group was statistically significantly decreased at both control visits, in group II there was no significant change. Right ventricular pre-ejection period significantly increased only in I group at the second control visit compared to baseline values. The mechanical interventricular delay significantly decreased in I group at both control visits compared to baseline values, in II group only at first control visit. The Intraventricular dyssynchrony assessed by tissue doppler imaging significantly decreased in both groups compared to baseline values. The survival rate in I group was 87.1%, in group II was 65.9% (Log-Rank test $p=0.038$).

Discussion. Based on the results of the subanalysis of the Echo-CRT study, it was shown that a decrease in mechanical dyssynchrony in patients with cardiac resynchronization therapy is associated with a lower incidence of hospitalization due to heart failure or death. Persistent or worsening dyssynchrony according to echocardiography may be a marker of a severity of the disease in patients with congestive heart failure and has a prognostic value. It is important to note that in our study the described facts confirm the preservation of cardiac resynchronization therapy effect with long follow-up in superresponders and limited cardiac resynchronization therapy effect with short follow-up in nonsuperresponders.

Conclusion. Superresponse is associated with a decrease of mechanical dyssynchrony with a long-term follow-up also with a higher survival rate.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, congestive heart failure, superresponse, mechanical dyssynchrony, long-term follow-up

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Shirokov N. E., Kuznetsov V. A., Soldatova A. M., Diachkov S. M., Krinochkin D. V. Dynamics of Mechanical Dyssynchrony in Patients with Superresponse to Cardiac Resynchronisation Therapy with a Long-Term Follow-Up. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 42–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-42-50>

Введение

Основные выводы рандомизированных клинических исследований демонстрируют уменьшение функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, снижение количества госпитализации по поводу прогрессирования ХСН, снижение смертности от ХСН и общей смертности на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [1].

Для отбора пациентов на СРТ используется комбинация параметров: ФК ХСН, длительность комплекса QRS, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2]. При этом 30% пациентов не отвечают должным образом на терапию [3, 4].

Было показано, что критерии внутрижелудочковой и межжелудочковой механической диссинхронии вместе с критериями отбора, использованными в национальных рекомендациях, являются более точными предикторами клинического ответа на СРТ, чем только существующие критерии [5–7].

Вместе с тем среди больных ХСН идентифицированы суперреспондеры — пациенты, у которых на фоне СРТ происходит более выраженное обратное ремоделирование сердца со значительным восстановлением сократительной функции [8, 9].

В настоящее время обнаружено множество факторов, ассоциированных с суперответом, например неишемический генез кардиомиопатии, женский пол, ширина комплекса QRS, БЛНПГ, качание верхушки сердца, размер левого предсердия [10–14].

Цель: выявить клинические и морфофункциональные особенности, а также изучить динамику механической диссинхронии у больных ХСН и суперответом на СРТ.

Материал и методы

Было обследовано 72 пациента (89,4% мужчин), средний возраст $54,3 \pm 8,9$ года из числа, включенных в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии»© [15]. 57,0% пациентов имели ишемическую болезнь сердца (ИБС). Основными критериями для отбора больных были: ХСН II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, признаки внутрижелудочковой и/или межжелудочковой диссинхронии, регистрируемой с помощью двумерной ЭхоКГ, также учитывали ширину комплекса QRS электрокардиограммы [16].

ЭхоКГ была проведена на аппарате фирмы Philips (IE-33, USA). Импульсно-волновая доплерография потока в выводящем тракте ЛЖ использовалась для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии, о которой свидетельствовало удлинение периода предвыброса из ЛЖ более 140 мс. О наличии механической межжелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение времени межжелудочковой механической задержки более 40 мс. Внутрижелудочковая диссинхрония определялась при помощи тканевой доплерографии (TDI) по величине разности интервала между базальными сегментами боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки более 60 мс. Измерение ФВ ЛЖ и объемов сердца проводилось при помощи двухмерного режима по методу Simpson [6].

Обследование проводилось исходно и при двух контрольных явках: в краткосрочном периоде наблюдения ($10,5 \pm 3,7$ мес.), в длительном периоде наблюдения ($52,0 \pm 21,4$ мес.). Все больные находились на медикаментозной терапии в соответствии с действующими рекомендациями [17].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении величин, медиан с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей — при ненормальном распределении. Данные представлены в абсолютных цифрах или процентах. Для сравнения количественных величин при нормальном распределении использовали критерий ANOVA для связанных выборок в случае сравнения трех и более групп, *t*-критерий Стьюдента — для несвязанных выборок в случае сравнения двух групп. Для сравнения количественных величин при ненормальном распределении использовали коэффициент Кендалла для связанных выборок, критерий Манна — Уитни — для несвязанных выборок. При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован показатель хи-квадрат Пирсона. Для выявления связей проведен корреляционный анализ Спирмена. Для характеристики выживаемости пациентов использовался метод Каплана — Мейера. За уровень статистической значимости различий изучаемых параметров принимали уровень $p < 0,05$.

Суперответ на СРТ был определен как уменьшение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ $\geq 30\%$ в обеих контрольных явках в течение срока наблюдения после имплантации устройства. В соответствии с ответом

на СРТ на второй контрольной явке пациенты были разделены на две группы: I группа ($n=31$) — с уменьшением КСО ЛЖ $\geq 30\%$ от исходного (суперреспондеры) и II группа ($n=41$) — уменьшение КСО ЛЖ $< 30\%$ (несуперреспондеры). Клиническая характеристика больных представлена в таблицах 1 и 2.

Результаты

Исходно группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам. Не были выявлены статистически значимые различия по ФК ХСН по NYHA, наличию инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе (табл. 1).

При сопоставимых исходных данных на первой контрольной явке наряду с КСО, который учитывался в качестве критерия разделения, в группе суперреспондеров были выявлены статистически значимо меньшие значения конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечно-диастолического диаметра (КДД) и конечно-систолического диаметра (КСД) ЛЖ, а также большая ФВ ЛЖ (табл. 2). На второй контрольной явке в I группе были выявлены статистически значимо меньшие значения КСО и КДО ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ, большая ФВ ЛЖ в сравнении со II группой (табл. 2).

В обеих группах произошло статистически значимое увеличение Т6М (табл. 2). При анализе динамики ЭхоКГ-показателей были выявлены статистически значимые различия. На первой контрольной явке в группе суперреспондеров произошло статистически значимое улучшение всех ЭхоКГ-параметров, во II группе — только увеличение ФВ ЛЖ. На второй контрольной явке в сравнении с исходными данными в I группе произошло статистически значимое уменьшение КСО и КДО ЛЖ, КСД

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика пациентов

Признаки	I группа (n=31)	II группа (n=41)	<i>p</i>
Возраст, лет	54,2±7,8	53,2±9,6	нз
Пол, муж., %	80,6	95,1	нз
Ишемическая КМП, %	51,6	58,5	нз
ФК ХСН по NYHA, (%)	I	0%	0,040
	II	54,8%	
	III	38,7%	
	IV	6,5%	
ФП, %	38,7	39,0	нз
СД, %	9,7	14,6	нз
АГ, %	77,4	65,0	нз
ИМ в анамнезе, %	22,5	46,3	0,038
БЛНПГ, %	67,7	53,7	нз
QRS, мс	152,3±42,5	135,0±33,1	нз
Т6М, м	323,1±104,6	299,3±92,6	нз
СРТ-д, %	67,7	63,4	нз

Примечание: КМП — кардиомиопатия; ФК ХСН по NYHA — функциональный класс ХСН по классификации NYHA; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; Т6М — тест 6-минутной ходьбы; СРТ-д — комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора; нз — нет статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 2

Динамика ТБМ и ЭхоКГ-параметров в группах

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=41)	p	
ТБМ, м	исходно	323,1±104,6	299,3±92,6	нз
	контроль №1	413,4±72,3*	382,9±117,4*	нз
	контроль №2	366,0±93,9	322,3±117,4	нз
ФВ ЛЖ, %	исходно	31,3±5,3	30,5±5,2	нз
	контроль №1	40,8±7,2*	34,9±7,0*	0,001
	контроль №2	48,5±7,5*	34,5±7,6*	<0,001
КДО ЛЖ, мл	исходно	231,9±59,3	239,6±53,7	нз
	контроль №1	193,2±45,0*	232,3±56,9	0,002
	контроль №2	167,0±42,8*	246,8±64,4	<0,001
КСО ЛЖ, мл	исходно	160,8±48,0	168,2±45,7	нз
	контроль №1	116,9±36,2*	154,2±50,7	0,001
	контроль №2	89,2±33,2*	167,3±55,6	<0,001
КДД ЛЖ, мм	исходно	66,6±7,4	67,7±6,6	нз
	контроль №1	61,7±6,2*	66,1±8,6	0,017
	контроль №2	57,8±6,5	69,1±7,7*	<0,001
КСД ЛЖ, мм	исходно	58,5±6,4	57,8±7,6	нз
	контроль №1	50,4±6,8*	54,7±8,1	0,040
	контроль №2	44,0±7,9*	57,0±9,4	<0,001

Примечание: * — значимость различий контроля от исходных данных (p<0,05).

Таблица 3

Динамика механической диссинхронии в группах

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=41)	p	
Период аортального предызгнания, мс	исходно	147,2±37,9	134,6±34,5	нз
	контроль № 1	124,4±26,5*	121,3±37,4	нз
	контроль № 2	124,0±33,5*	132,9±39,6	нз
Период предызгнания из легочной артерии, мс	исходно	93,4±22,3	86,9±20,7	нз
	контроль № 1	103,9±27,0	104,9±40,0	нз
	контроль № 2	105,5±31,2	109,5±39,7*	нз
Механическая межжелудочковая задержка, мс	исходно	56,6 [3,0;130,0]	48,1 [3,0;160,0]	нз
	контроль № 1	24,4 [5,0;60,0] *	21,9 [0,0;60,0] *	нз
	контроль № 2	21,4 [5,0;80,0] *	29,9 [5,0;96,0]	нз
Максимальная межсегментарная задержка, TDI, мс	исходно	78,5 [11,0;239,0]	63,6 [0,0;242,0]	нз
	контроль № 1	47,7 [3,0;219,0]*	36,1 [0,0;173,0]*	нз
	контроль № 2	36,2 [6,0;151,0]*	40,9 [5,0;158,0]*	нз

Примечание: * — значимость различий контроля от исходных данных (p<0,05).

ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ, в группе несуперреспондеров — увеличение ФВ ЛЖ и КДД ЛЖ (табл. 2).

При анализе динамики механической диссинхронии период аортального предызгнания в группе суперреспондеров статистически значимо уменьшался на обеих контрольных явках, во II группе статистически значимого изменения выявлено не было, что свидетельствует об уменьшении механической диссинхронии только у больных с суперответом на СРТ. Период предызгнания из легочной артерии в сравнении с исходными данными статистически значимо увеличился только в группе несупер-

перреспондеров на второй контрольной явке, что указывает на ухудшение механической диссинхронии только у пациентов без суперответа на СРТ. Механическая межжелудочковая задержка статистически значимо уменьшилась в I группе на обеих контрольных явках в сравнении с исходными значениями, во II группе — только на первой контрольной явке, что определяет ограниченность эффекта СРТ краткосрочным периодом. Максимальная межсегментарная задержка, оцененная с помощью TDI, статистически значимо уменьшилась в обеих группах в сравнении с исходными значениями (табл. 3).

При этом в группе суперреспондеров на второй контрольной явке в сравнении с данными первой контрольной явки выявлена не достигшая статистически значимого уровня тенденция к уменьшению периода аортального предызгнания, механической межжелудочковой задержки и максимальной межсегментарной задержки, оцененной с помощью TDI. Во II группе на первой контрольной явке произошло их уменьшение, а на второй — увеличение относительно первой контрольной явки, также не достигшее статистически значимого уровня (табл. 3).

При корреляционном анализе была выявлена положительная связь средних изменений КСО ЛЖ и средних изменений ММЗ от исходных значений при длительном периоде наблюдения в группе больных с суперответом ($r=0,435$; $p=0,026$).

Выживаемость больных с суперответом составила 87,1%, у пациентов II группы — 65,9% (Log-Rank test $p=0,038$). Кривые Каплана — Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в группах, представлены на рисунке 1.

Обсуждение

В настоящее время не сформировалось единого мнения об определении понятия «суперреспондер» и о сроке наблюдения, при котором необходимо оценивать суперответ [18, 19]. В нашем исследовании суперответ определялся как уменьшение КСО $\geq 30\%$ в каждой контрольной явке в течение срока наблюдения, который составил $52,0 \pm 21,4$ мес.

Известно, что в краткосрочном и отдаленном периодах наблюдения суперреспондеры показывали лучшую динамику клинических и функциональных показателей, несмотря на разные критерии суперответа и сроки его определения [20, 21]. При этом отдаленная выживаемость

на фоне СРТ пропорциональна степени улучшения систолической функции ЛЖ [22]. В нашем исследовании в конце периода наблюдения выживаемость суперреспондеров статистически значимо превышала выживаемость больных без суперответа. ЭхоКГ-параметры в группе суперреспондеров улучшались на обеих контрольных явках от исходных значений. Заслуживает отдельного внимания динамика ЭхоКГ-параметров группы несуперреспондеров, где произошло статистически значимое улучшение только ФВ ЛЖ в краткосрочном и отдаленном периодах наблюдения, статистически значимое увеличение КДД ЛЖ произошло в долгосрочном периоде наблюдения, что демонстрирует ограничение во времени эффекта СРТ во II группе пациентов.

По данным литературы, в основном эффект СРТ реализуется за счет пациентов с БЛНПГ и широким комплексом QRS [11, 13]. По данным исследования MADIT-CRT, в дополнение к вышеуказанным показателям могут быть использованы мужской пол, отсутствие в анамнезе перенесенного ИМ, ИМТ менее 30 кг/м^2 , нормальный размер ЛП [23]. Следует отметить, что в нашем исследовании исходно группы были сопоставимы по наличию БЛНПГ и ширине комплекса QRS, но наличие в анамнезе перенесенного ИМ было статистически значимо больше в группе пациентов с отсутствием суперответа на СРТ. Вероятно, в ряде случаев совокупность электрических и механических нарушений, а также наличия механической аномалии — соединительнотканый рубец / постинфарктный кардиосклероз — не позволяет в полной мере реализоваться эффекту СРТ — синхронизации сегментов миокарда.

Согласно результатам ряда крупных исследований, оценка механической диссинхронии при помощи визуализирующих методов не может использоваться

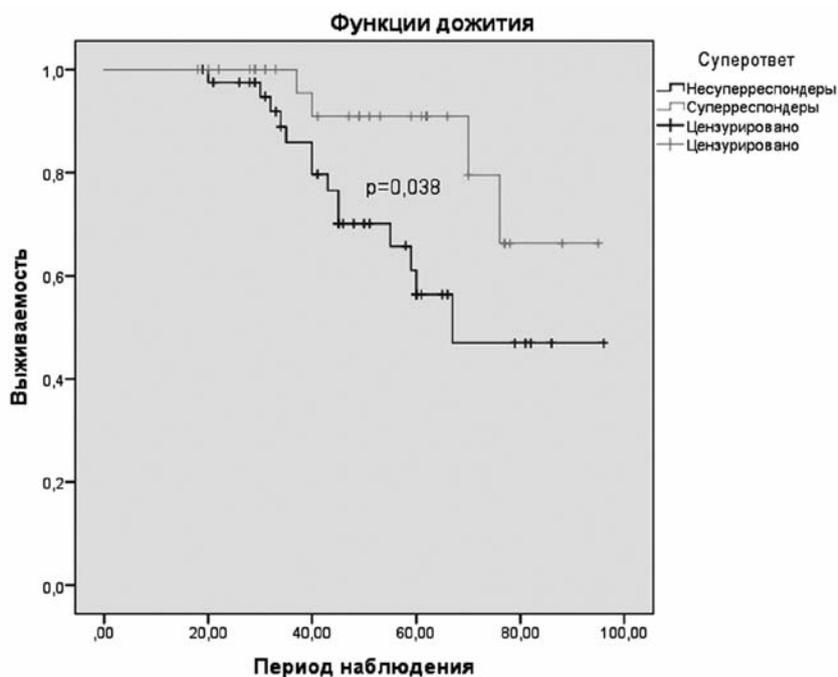


Рис. 1. Анализ выживаемости Каплана — Мейера

в качестве критериев для отбора пациентов для СРТ [1, 24]. Однако результаты исследования CARE-HF и некоторых небольших нерандомизированных исследований показали, что наличие исходной механической диссинхронии может быть полезным для прогнозирования вероятного ответа и суперответа на СРТ [16]. При этом проведенный субанализ по данным исследования PROSPECT показал, что суперреспондеры до постановки бивентрикулярного стимулятора имели более выраженные проявления электрической и механической диссинхронии, чем респондеры, нереспондеры и пациенты с отрицательной динамикой [6]. А по результатам субанализа исследования Echo-CRT было показано, что уменьшение механической диссинхронии на фоне СРТ связано с меньшей частотой госпитализаций по причине СН или смерти. Персистирующая же или ухудшающаяся диссинхрония по данным ЭхоКГ, возможно, является маркером тяжести заболевания у пациентов с ХСН и имеет прогностическое значение [25].

Важно отметить, что в нашем исследовании группы были исходно сопоставимы по выраженности электрической и механической диссинхронии. Кроме того, у пациентов с суперответом на СРТ в коротком и длительном периодах наблюдения изменения периода аортального предызгнания, механической межжелудочковой задержки и максимальной межсегментарной задержки, оцененной с помощью TDI, статистически значительно изменились и носили однонаправленный характер — улучшение. У больных с отсутствием суперответа на СРТ на первой контрольной явке произошло улучшение указанных выше параметров, а на второй — ухудшение относительно первой явки, период предызгнания из легочной артерии статистически значительно увеличивался на обеих контрольных явках. Также существует положительная корреляция динамики КСО и динамики механической межжелудочковой задержки при длительном периоде наблюдения в I группе пациентов. Таким образом, изложенные явления подтверждают сохранение эффекта СРТ при длительном периоде наблюдения у суперреспондеров и, напротив, ограниченность эффекта СРТ краткосрочным периодом в группе несуперреспондеров.

Выводы

Показатели, характеризующие механическую диссинхронию, и ЭхоКГ-параметры статистически значительно улучшаются на обеих контрольных явках у больных с суперответом на СРТ. В группе несуперреспондеров происходит улучшение показателей на первой контрольной явке, на второй происходит ухудшение в сравнении со значениями первой явки.

Выживаемость пациентов с суперответом в сравнении с несуперреспондерами статистически значительно выше при длительном периоде наблюдения.

Ограничения

Набор материала для исследования проводился в период с января 2005 г. по июль 2017 г. При этом критерии отбора на СРТ в действующих рекомендациях менялись. До 2012 г. ширина комплекса QRS >120 мс фигурировала в качестве основного критерия отбора на СРТ. Поэтому использующиеся в современных рекомендациях ширина комплекса QRS >150 мс и БЛНП отсутствовали у ряда пациентов.

В целом, если говорить о нашем опыте отбора больных на СРТ, то с 2005 г. и до момента последнего пересмотра показаний для СРТ (2013 г.), мы использовали в своей практике протокол госпиталя Св. Марии (Лондон) для направления на сердечную ресинхронизацию, основу которого составляют данные спектрального тканевого доплеровского исследования [3].

Литература

1. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O. A., Cleland J., Deharo J. C., Delgado V., Elliott P. M., Gorenek B., Israel C. W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P. E. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013 The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2013; 34(29): 2281–2329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf150.
2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Кузнецов В. А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. М.: Абис; 2007: 128.
4. Galli E., Leclercq C., Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017; 110(1): 60–68. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.12.002.
5. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan. Med. J.* 2014; 61(12): B4981.
6. Van Bommel R. J., Bax J. J., Abraham W. T., Chung E. S., Pires L. A., Tavazzi L., Zimetbaum P. J., Gerritse B., Kristiansen N., Ghio S. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur. Heart J.* 2009 Oct; 30(20): 2470–2477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp368.
7. Cazeau S. J., Dauber J., Tavazzi L., Frohlig G., Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10(3): 273–280. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.02.007.
8. Rickard J., Kumbhani D. J., Popovic Z., Verhaert D., Manne M., Sraow D., Baranowski B., Martin D. O., Lindsay B. D., Grimm R. A., Wilkoff B. L., Tchou P. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2010; 7: 885–889. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.04.005.

9. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, Solnon A, Ritter P, Daubert J. C., Clementy J., Leclercq C., Roudaut R, Habib G., Lafitte S. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2010 May 1; 105(9): 1327–1335. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.058.
10. Cvijić M., Žižek D., Antolić B., Zupan I. Electrocardiographic parameters predict super-response in cardiac resynchronization therapy. *J. Electrocardiol.* 2015; 48(4): 593–600. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.019.
11. Ghani A., Delnoy P. P., Smit J. J., Ottervanger J. P., Ramdat Misier A. R., Adiyaman A., Elvan A. Association of apical rocking with super-response to cardiac resynchronization therapy. *Netw. Heart J.* 2016; 24(1): 39–46. DOI: 10.1007/s12471-015-0768-4.
12. Killu A. M., Grupper A., Friedman P. A., Powell B. D., Asirvatham S. J., Espinosa R. E., Luria D., Rozen G., Buber J., Lee Y. H., Webster T., Brooke K. L., Hodge D. O., Wiste H. J., Glikson M., Cha Y. M. Predictors and outcomes of “super-response” to cardiac resynchronization therapy. *J. Card. Fail.* 2014; 20(6): 379–386. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.001.
13. Jackson T., Sohal M., Chen Z., Child N., Sammut E., Behar J., Claridge S., Carr-White G., Razavi R., Rinaldi C. A. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2014; 11(10): 1790–1797. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.005.
14. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, Solnon A, Ritter P, Daubert J. C., Clementy J., Leclercq C., Roudaut R, Habib G., Lafitte S. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2010 May 1; 105(9): 1327–1335. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.058.
15. Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Харац В. Е., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю., Павлов А. В., Белоногов Д. В., Чуркевич Т. О. «Регистр проведенных операций с помощью ресинхронизирующей терапии». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года.
16. Cleland J. G., Daubert J. C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(15): 1539–1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496.
17. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013; 14(7): 379–472. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860.
18. Yanagisawa S., Inden Y., Shimano M., Yoshida N., Fujita M., Ohguchi S., Ishikawa S., Kato H., Okumura S., Miyoshi A., Nagao T., Yamamoto T., Hirai M., Murohara T. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *Pacing Clin. Electrophysiol.: PACE.* 2014; 37(11): 1553–1564. DOI: 10.1111/pace.12506.
19. Vukajlovic D., Milasinovic G., Angelkov L., Ristic V., Tomovic M., Jurcevic R., Otasevic P. Contractile reserve assessed by dobutamine test identifies super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(4): 684–691. DOI: 10.5114/aoms.2014.40790.
20. Qiao Q., Ding L. G., Hua W., Chen K. P., Wang F. Z., Zhang S. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin. Med. J.* 2011; 124(9): 1338–1441.
21. Van der Heijden A. C., Höke U., Thijssen J., Willem Borleffs C. J., Wolterbeek R., Schalij M. J., van Erven L. Long-Term Echocardiographic Outcome in Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy and the Association with Mortality and Defibrillator Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118(8): 1217–1224. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.041.
22. Rickard J., Cheng A., Spragg D. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: fate of “nonresponders”. *Heart Rhythm.* 2014 Mar; 11(3): 412–416. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.11.025.
23. Hsu J. C., Solomon S. D., Bourgoun M., McNitt S., Goldenberg I., Klein H., Moss A. J., Foster E. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012 Jun 19; 59(25): 2366–2373. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.065.
24. Ruschitzka F., Abraham W. T., Singh J. P., Bax J. J., Borer J. S., Brugada J., Dickstein K., Ford L., Górcsan J. 3rd, Gras D., Krum H., Sogaard P., Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(15): 1395–1405. DOI: 10.1056/NEJMoa1306687.
25. Górcsan J. 3rd, Sogaard P., Bax J. J., Singh J. P., Abraham W. T., Borer J. S., Dickstein K., Gras D., Krum H., Brugada J., Robertson M., Ford L., Holzmeister J., Ruschitzka F. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37(1): 49–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv418.

References

1. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O. A., Cleland J., Deharo J. C., Delgado V., Elliott P. M., Gorenek B., Israel C. W., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., Vardas P. E. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013 The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2013; 34(29): 2281–2329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv150.
2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Kuznetsov V. A. cardiac resynchronization therapy: selected questions. Moscow: Abys; 2007: 128 (In Russ).
4. Galli E., Leclercq C., Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2017; 110(1): 60–68. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.12.002.
5. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan. Med. J.* 2014; 61(12): B4981.
6. Van Bommel R. J., Bax J. J., Abraham W. T., Chung E. S., Pires L. A., Tavazzi L., Zimetbaum P. J., Gerritse B., Kristiansen N., Ghio S. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur. Heart J.* 2009 Oct; 30(20): 2470–2477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp368.
7. Cazeau S. J., Dauber J., Tavazzi L., Frohlig G., Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10(3): 273–280. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.02.007.
8. Rickard J., Kumbhani D. J., Popovic Z., Verhaert D., Manne M., Sraow D., Baranowski B., Martin D. O., Lindsay B. D., Grimm R. A., Wilkoff B. L., Tchou P. Characterization of super-response to car-

- diac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 885–889. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.04.005.
9. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, Solnon A, Ritter P, Daubert J. C., Clementy J., Leclercq C., Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2010 May 1; 105(9): 1327–1335. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.058.
 10. Cvijić M, Žižek D., Antolić B., Zupan I. Electrocardiographic parameters predict super-response in cardiac resynchronization therapy. *J. Electrocardiol.* 2015; 48(4): 593–600. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.019.
 11. Ghani A., Delnoy P. P., Smit J. J., Ottervanger J. P., Ramdat Misier A. R., Adiyaman A., Elvan A. Association of apical rocking with super-response to cardiac resynchronization therapy. *Netw. Heart J.* 2016; 24(1): 39–46. DOI: 10.1007/s12471-015-0768-4.
 12. Killu A. M., Grupper A., Friedman P. A., Powell B. D., Asirvatham S. J., Espinosa R. E., Luria D., Rozen G., Buber J., Lee Y. H., Webster T., Brooke K. L., Hodge D. O., Wiste H. J., Glikson M., Cha Y. M. Predictors and outcomes of “super-response” to cardiac resynchronization therapy. *J. Card. Fail.* 2014; 20(6): 379–386. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.001.
 13. Jackson T., Sohal M., Chen Z., Child N., Sammut E., Behar J., Claridge S., Carr-White G., Razavi R., Rinaldi C. A. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014; 11(10): 1790–1797. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.005.
 14. Reant P, Zaroui A., Donal E., Mignot A., Bordachar P, Deplagne A, Solnon A., Ritter P, Daubert J. C., Clementy J., Leclercq C., Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2010 May 1; 105(9): 1327–1335. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.058.
 15. Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Kharats V. E., Krinochkin D. V., Rychkov A. Yu., Gorbunova T. Yu., Pavlov A. V., Belonogov D. V., Churkevich T. O. Register of performed operations of cardiac resynchronization therapy. Electronic database, state registration № 2010620077 from 01.02.2010. (In Russ).
 16. Cleland J. G., Daubert J. C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(15): 1539–1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496.
 17. Mareev V. Ju., Ageev F. T., Arutjunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Ju. V., Ovchinnikov A. V. National recommendations of RHFS, RCO and RMSM on the diagnosis and treatment of congestive heart failure (fourth revision). *Serdechnaja nedostatochnost' = Heart failure*. 2013; 14(7): 379–472. (In Russ). DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860.
 18. Yanagisawa S., Inden Y., Shimano M., Yoshida N., Fujita M., Ohguchi S., Ishikawa S., Kato H., Okumura S., Miyoshi A., Nagao T., Yamamoto T., Hirai M., Murohara T. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *Pacing Clin. Electrophysiol.: PACE*. 2014; 37(11): 1553–1564. DOI: 10.1111/pace.12506.
 19. Vukajlovic D., Milasinovic G., Angelkov L., Ristic V., Tomovic M., Jurcevic R., Otasevic P. Contractile reserve assessed by dobutamine test identifies super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(4): 684–691. DOI: 10.5114/aoms.2014.40790.
 20. Qiao Q., Ding L. G., Hua W., Chen K. P., Wang F. Z., Zhang S. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin. Med. J.* 2011; 124(9): 1338–1441.
 21. Van der Heijden A. C., Höke U., Thijssen J., Willem Borleffs C. J., Wolterbeek R., Schalijs M. J., van Erven L. Long-Term Echocardiographic Outcome in Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy and the Association with Mortality and Defibrillator Therapy. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118(8): 1217–1224. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.041.
 22. Rickard J., Cheng A., Spragg D. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: fate of “nonresponders”. *Heart Rhythm*. 2014 Mar; 11(3): 412–416. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.11.025.
 23. Hsu J. C., Solomon S. D., Bourgoun M., McNitt S., Goldenberg I., Klein H., Moss A. J., Foster E. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012 Jun 19; 59(25): 2366–2373. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.065.
 24. Ruschitzka F., Abraham W. T., Singh J. P., Bax J. J., Borer J. S., Brugada J., Dickstein K., Ford I., Górcsan J. 3rd, Gras D., Krum H., Sogaard P., Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(15): 1395–1405. DOI: 10.1056/NEJMoa1306687.
 25. Górcsan J. 3rd, Sogaard P., Bax J. J., Singh J. P., Abraham W. T., Borer J. S., Dickstein K., Gras D., Krum H., Brugada J., Robertson M., Ford I., Holzmeister J., Ruschitzka F. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37(1): 49–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv418.

Поступила 26.03.2018
Received March 26.2018

Информация о вкладе авторов

- Широков Н. Е. — анализ и интерпретация данных, обоснование критически важного интеллектуального содержания.
Кузнецов В. А. — разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.
Солдатова А. М. — анализ и интерпретация данных, обоснование критически важного интеллектуального содержания.
Дьячков С. М. — статистическая проверка критически важного интеллектуального содержания.
Криночкин Д. В. — анализ и интерпретация данных.

Сведения об авторах

Широков Никита Евгеньевич*, лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: nikita.shirokov.1993@mail.ru.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: vdmkuznetsov@gmail.com.

Солдатова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Дьячков Сергей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru.

Криночкин Дмитрий Владиславович, канд. мед. наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: krin@cardio.tmn.ru.

Information about the authors

Kuznetsov Vadim A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Cardiology, Honored Scientist of the Russian Federation, Deputy Director of Tyumen Cardiology Science Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: vdmkuznetsov@gmail.com.

Shirokov Nikita E.*, Clinical Research Assistant of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Science Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: nikita.shirokov.1993@mail.ru.

Soldatova Anna M., Cand. Sci. (Med.), Research Officer of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Science Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Diachkov Sergey M., Junior Researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Science Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru.

Krinochkin Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), Head of Ultrasound Diagnostics Department, Senior Researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Science Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: krin@cardio.tmn.ru.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. В. Кириллова^{1, 2}

¹ Институт медицинских клеточных технологий,
620026, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а

² Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Определение эффективности диуретической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с застоем в малом круге кровообращения у клиницистов вызывает трудности по сравнению с застоем в большом круге, при котором оценивается динамика периферических отеков и размеров печени.

Цель: изучить возможность применения в клинической практике ультразвукового способа диагностики венозной легочной гипертензии для оценки эффективности диуретической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Проводилась ЭхоКГ по стандартному протоколу с дополнительным измерением максимального и минимального диаметров видимых легочных вен. Обследовано 30 пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса до и после 4 мес. общепринятого лечения с индивидуальным подбором торасемида. У всех испытуемых получено письменное согласие на участие в исследовании.

На фоне проводимой 4-месячной терапии выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) улучшения ЭхоКГ-показателей: средний размер левого предсердия на левом боку уменьшился с $42 \pm 0,88$ до $37,9 \pm 0,61$ мм; площадь левого предсердия — с $28,9 \pm 0,91$ до $24,2 \pm 0,83$ см²; максимальный диаметр легочных вен — с $22,4 \pm 0,39$ до $17,9 \pm 0,62$ мм; минимальный диаметр легочных вен — с $11,9 \pm 0,27$ до $8,4 \pm 0,69$ мм.

Таким образом, способ ультразвуковой диагностики венозной легочной гипертензии по исследованию максимального и минимального диаметров легочных вен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью позволяет объективно оценивать эффективность диуретической терапии.

Ключевые слова: ЭхоКГ, венозный застой, малый круг кровообращения, диаметр легочных вен, хроническая сердечная недостаточность, диуретики

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Кириллова В. В. Ультразвуковые критерии эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 51–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-51-55>

ULTRASOUND CRITERIA OF THE DIURETIC THERAPY EFFECTIVENESS IN CHRONIC HEART FAILURE

V. V. Kirillova^{1, 2}

¹ Institute of Medical Cell Technologies,
22a, Karla Marksa str., Ekaterinburg, 620026, Russian Federation

² Ural State Medical University,
3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

Evaluating the effectiveness of diuretic therapy in the small circle of blood circulation is difficult for clinicians, as distinct from that in the large circle, where it can be assessed by dynamics of peripheral edema and liver size.

The aim of the study is to develop non-invasive diagnostics of venous pulmonary hypertension in order to determine the effectiveness of diuretic therapy.

In addition to the standard protocol of transthoracic echocardiography, we have investigated the minimum and the maximum pulmonary vein diameter in 30 chronic heart failure patients with III functional class (NYHA) before and after 4 months of standard treatment for chronic heart failure with individual selection of torasemid. All patients received a written consent to participate in the study. After four months of therapy, a significant improvement of the following echocardiographic parameters was revealed ($p < 0,05$): left atrium dimension (from $42 \pm 0,88$ to $37,9 \pm 0,61$ mm); left atrium area (from $28,9 \pm 0,91$ to $24,2 \pm 0,83$ cm²); maximum pulmonary vein diameter (from $22,4 \pm 0,39$ to $17,9 \pm 0,62$ mm); minimum pulmonary vein diameter (from $11,9 \pm 0,27$ to $8,4 \pm 0,6$ mm).

Thus, the transthoracic echocardiography measurement of the pulmonary vein diameter is a non-invasive objective diagnostic of venous pulmonary hypertension for evaluation diuretic therapy effectiveness.

Keywords: echocardiography, venous congestion, small circle of blood circulation, pulmonary vein diameter, chronic heart failure, diuretic therapy

Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kirillova V. V. Ultrasound Criteria of the Diuretic Therapy Effectiveness in Chronic Heart Failure. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 51–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-51-55>

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России с 1998 по 2014 г. выросла почти в два раза, составив около 15 млн человек, из них на долю тяжелых пациентов с III–IV функциональным классом ХСН приходится около 6 млн человек, несмотря на увеличение в 2,8 раза приема пациентами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов [1]. Сохраняется частая госпитализация в стационары пациентов с ХСН, связанная с ее декомпенсацией в виде отека легких (1,6%), острой левожелудочковой недостаточности (18,5%), прогрессирования явлений асцита и анasarки (21,1%) или декомпенсации с увеличением отеков, появлением застойных хрипов в легких, приводящих к нестабильной гемодинамике (58,5%) [1]. К причинам декомпенсации ХСН относят недостаточные дозы базисной терапии (бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов к рецепторам ангиотензина II); прерывание пациентами базисного лечения, отсутствие назначения петлевых диуретиков. Отмечается отсутствие взаимосвязи изменения дозы петлевого диуретика с массой тела пациента, с симптомами декомпенсации [1].

Несмотря на то что диуретическая терапия не доказала своего влияния на снижение смертности у пациентов с ХСН, ее назначение приводит к уменьшению венозного давления в яремных венах, снижению венозного застоя в легких, периферических отеков, массы тела с момента назначения терапии; к улучшению сердечной функции, увеличению толерантности к физическим нагрузкам при длительном назначении мочегонной терапии [2]. Безусловно, назначение диуретической терапии возможно только в комплексе с базисной терапией. Согласно последним рекомендациям Российского кардиологического общества по хронической сердечной недостаточности (2016), назначение диуретиков рекомендовано у всех больных ХСН II–IV функционального класса со сниженной фракцией выброса левого желудочка и признаками застоя (класс рекомендаций I, уровень доказанности C); кроме этого, диуретики могут быть назначены в случае задержки жидкости в организме у пациентов с сохранной и переходной фракцией выброса левого желудочка (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [3]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, диуретическая терапия рекомендована для уменьшения симптомов, увеличения объема физических нагрузок у пациентов с признаками и/или симптомами задержки жидкости (класс I, уровень B) [4]. В настоящее время застой в кругах кровообращения выявляется кли-

нически по симптомам и признакам [3, 4]. Однако часть симптомов и признаков является неспецифическими (одышка, плохая переносимость физической нагрузки, утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки, смещение верхушечного толчка влево, систолический шум, тахикардия, тахипноэ), тогда как другие — ночные приступы сердечной астмы (одышка в горизонтальном положении — ортопноэ), хрипы в легких — крепитация, влажные хрипы — являются поздней диагностикой венозной легочной гипертензии на стадиях интерстициального и альвеолярного отека легких соответственно. Практикующему врачу остается правильно определить наличие/отсутствие клинических признаков застоя в кругах кровообращения. Однако до того как появятся небольшие отеки нижних конечностей, в организме уже задерживается около 3–5 литров избыточной жидкости. Затягивание в назначении диуретической терапии у пациентов с небольшой задержкой жидкости способствует прогрессированию ХСН, а на более поздних стадиях приводит к ее декомпенсации. К сожалению, в настоящее время не разработаны инструментальные критерии оценки эффективности диуретической терапии и перевода на поддерживающие дозы.

Цель исследования: изучить возможность применения ультразвукового способа диагностики венозной легочной гипертензии в оценке эффективности диуретической терапии у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов (18 женщин, 12 мужчин, средний возраст $64,2 \pm 2,3$ года) с ХСН III функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), возникшей на фоне гипертонической болезни, и 50 практически здоровых людей в возрасте $39,90 \pm 1,64$ года в качестве контрольной группы, прошедших профилактический осмотр. Критериями включения в исследование являлось наличие венозной легочной гипертензии, отсутствие острых и хронических заболеваний органов дыхания, онкологических заболеваний.

Проводилась трансторакальная ЭхоКГ на аппарате Philips HD-15 (США) по стандартному протоколу с дополнительным измерением максимального и минимального диаметров легочной вены в качестве оценки эффективности диуретической терапии до и после 4 мес. Пациенты находились на общепринятом лечении ХСН, в качестве мочегонного препарата назначался торасемид в индивидуально подобранной дозе. У всех испытуемых получено письменное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по критерию Стьюдента в связи с нормальным распределением данных с помощью программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel. Согласованность с нормальным распределением проверялась методом визуализации и критерием согласия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение измеряемой величины, m — стандартная ошибка.

Результаты

В исследовании участвовали 30 пациентов с ХСН III функционального класса, имеющих венозную легочную гипертензию. ХСН выставлена в соответствии с последними рекомендациями по диагностике ХСН [3, 4]. Венозный застой в малом круге кровообращения подтвержден рентгенологическим исследованием органов грудной клетки и ЭхоКГ-способом [5, 6]. Все пациенты имели в диагнозе гипертоническую болезнь (в 87% случаев величины артериального давления не достигали целевых значений), четверо пациентов имели дополнительно ишемическую болезнь сердца, подтвержденную результатами коронароангиографии (табл. 1). Пациенты имели следующие жалобы: одышку, быструю утомляемость, слабость, сердцебиение, ночные приступы одышки, при активном расспросе — повышенную потливость, никтурию (табл. 1).

Объективно при снятии одежды перед осмотром у пациентов учащалась частота и глубина дыхания, что подтверждало у них III функциональный класс ХСН. По ЭхоКГ-исследованию пациентов выявлены признаки ремоделирования сердца в виде гипертрофии стенок левого желудочка, гипертрофии стенки правого желудочка, дилатации обоих предсердий (табл. 2).

На основании показателей трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, показателей тканевой доплерографии движения фиброзного кольца митрального клапана определялась диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го и 2-го типов, один пациент имел 3-й тип нарушения расслабления. Средний максимальный и минимальный диаметры видимых легочных вен составили $22,38 \pm 0,39$ и $11,86 \pm 0,27$ мм соответственно, что выше показателей контрольной группы ($14,7 \pm 0,2$ и $6,4 \pm 0,3$ мм соответственно) и референсных значений [5] и свидетельствует о наличии венозной легочной гипертензии. Среднее систолическое давление в легочной артерии пациентов с ХСН составило $34,25 \pm 1,28$ мм рт. ст., что соответствует умеренной легочной артериальной гипертензии (табл. 2).

Через четыре месяца на фоне общепринятой терапии ХСН с индивидуальным подбором диуретической терапии отмечалась положительная динамика как клинически по самочувствию пациентов — отсутствие имеющихся ранее жалоб (табл. 1) и объективному осмотру — при снятии одежды перед осмотром у пациентов не изменялась частота и глубина дыхания, — так и инструментально: у всех пациентов величины артериального давления достигли целевых, выявлены статистически значимые улучшения следующих ЭхоКГ-показателей: размер левого предсердия на левом боку уменьшился с $42 \pm 0,88$ до $37,9 \pm 0,61$ мм ($p < 0,05$); площадь левого предсердия — с $28,9 \pm 0,91$ до $24,2 \pm 0,83$ мл ($p < 0,05$); площадь правого предсердия — с $20,8 \pm 0,79$ до $17,9 \pm 0,80$ ($p < 0,05$); максимальный диаметр легочной вены уменьшился до $17,9 \pm 0,62$ мм ($p < 0,05$); минимальный диаметр легочной вены — до $8,4 \pm 0,69$ мм ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении давления в легочных венах. Давление в легочной артерии снизилось до нормальных величин

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные пациентов с ХСН до и после терапии

Показатели	До терапии	После терапии
Гипертоническая болезнь	30 (100%)	
Целевые величины артериального давления	4 (13%)	30 (100%)
1-я степень	4 (13%)	
2-я степень	14 (46%)	
3-я степень	8 (26%)	
Ишемическая болезнь сердца	4 (16%)	
ХСН, функциональный класс:		
I		9 (30%)
II		21 (70%)
III	30 (100%)	
Симптомы: одышка	30 (100%)	-
Быстрая утомляемость	30 (100%)	-
Слабость	30 (100%)	-
Ночные приступы сердечной астмы	4 (16%)	-
Сердцебиение	20 (66%)	-
Повышенная потливость	25 (84%)	-
Никтурия	27 (90%), 3–6 раз	0–1 раз

Таблица 2

ЭхоКГ-показатели пациентов с ХСН до и после терапии

Показатели	Контроль (n=50)	До терапии (n=30)	После терапии (через 4 мес.)
Толщина задней стенки левого желудочка, см	8,26±0,14	11,07±0,31 [†]	10,28±0,28 [†]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	8,26±0,12	11,46±0,33 [†]	10,23±0,29 ^{*†}
Толщина стенки правого желудочка, см	3,75±0,31	7,33±0,15 [†]	6,29±0,15 ^{*†}
Правое предсердие (площадь), см ²	13,73±0,24	20,77±0,79 [†]	17,90±0,80 ^{*†}
Левое предсердие на левом боку, см	32,04±0,33	42±0,88 [†]	37,88±0,61 ^{*†}
Левое предсердие (площадь), см ²	15,27±0,21	28,99±0,91 [†]	24,17±0,83 ^{*†}
Фракция выброса по Симпсону, %	64,65±1,03	57,60±2,80	64,63±1,21 [*]
Диаметр легочной вены максимальный, см	14,7±0,2	22,38±0,39 [†]	17,88±0,62 ^{*†}
Диаметр легочной вены минимальный, см	6,4±0,3	11,86±0,27 [†]	8,39±0,69 ^{*†}
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	14,74±0,51	34,25±1,28 [†]	20,14±1,06 ^{*†}
Медиальная е митрального кольца	12,94±0,33	6,23±0,29 [†]	7,37±0,38 ^{*†}
Медиальная а митрального кольца	8,53±0,19	9,35±0,16 [†]	8,50±0,20 [*]
Латеральная е митрального кольца	17,38±0,51	7,17±0,50 [†]	8,63±0,38 ^{*†}
Латеральная а митрального кольца	9,90±0,36	11,43±0,21 [†]	9,00±0,26 ^{*†}
Диастолическая дисфункция левого желудочка, тип	–	1,40±0,11	0,81±0,12 [*]

Примечание: * — статистическая значимость различий до и после терапии (* — $p < 0,05$); † — статистическая значимость различий у пациентов с ХСН до и после терапии по сравнению с контролем († — $p < 0,05$).

и составило 20,14±1,06 мм рт. ст. Отметился прирост медиального и латерального показателей тканевой доплерографии движения фиброзного кольца митрального клапана (е) с 6,23±0,29 до 7,37±0,38 и с 7,17±0,50 до 8,63±0,38 ($p < 0,05$) соответственно и снижение медиального и латерального показателя (а) с 9,35±0,16 до 8,50±0,20 и с 11,43±0,21 до 9,00±0,26 ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует об улучшении функции расслабления левого желудочка. На фоне 4-месячной адекватной терапии ХСН зарегистрирован переход диастолической дисфункции 2-го типа в 1-й, 3-го типа — во 2-й и в 5 случаях — нормализация диастолической функции левого желудочка (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время большинство пациентов с ХСН, в том числе пожилые пациенты, в условиях малоподвижного образа жизни обращаются к врачу, как правило, уже при выраженной симптоматике, возникающей при незначительной физической нагрузке. Поздняя обращаемость другой части пациентов с ХСН, имеющих сниженную и сохранную насосную функцию сердца, согласно «правилу половинок» связана с отсутствием у них явных признаков декомпенсации [7]. Однако наличие застойных явлений в кругах кровообращения без клинических проявлений у пациентов с ХСН является показанием для назначения диуретической терапии по аналогии с лечением ишемической болезни сердца у пациентов с безболевым ишемией миокарда и достижением целевых величин артериального давления у пациентов с бессимптомной артериальной гипертензией.

В данном исследовании продемонстрированы симптомы ХСН, не учитывающиеся в настоящее время при

диагностике сердечной недостаточности, — потливость и ночное мочеиспускание, характерные для пациентов с III функциональным классом. Данные симптомы не являются специфическими, однако обращение внимания на них практикующими врачами поможет им заподозрить застойные явления в кругах кровообращения пациентов с ХСН, не предъявляющих жалоб на одышку, не имеющих отеков нижних конечностей, и провести дополнительное обследование для постановки точного диагноза. Кроме того, использование такого простого теста, как раздевание/одевание пациентов с ХСН перед объективным осмотром, позволяет врачу оценить толерантность к физической нагрузке в виде появления одышки при незначительной физической нагрузке в виде учащения и углубления дыхания у пациентов, не имеющих жалоб на одышку в связи с привыканием к своему патологическому состоянию. Также данный тест позволяет выявить врачу на приеме пациентов с ХСН III функционального класса, у кого проведение теста 6-минутной ходьбы затруднительно из-за сопутствующей патологии (заболевания позвоночника, суставов нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, психические отклонения), у пожилых пациентов.

Назначение адекватной диуретической терапии приводит к уменьшению/исчезновению предлагаемых для диагностики ХСН клинических симптомов — потливости и никтурии (табл. 1). Достаточная разгрузка кругов кровообращения приводит к исчезновению изменений частоты и глубины дыхания при тесте раздевание/одевание пациента перед объективным осмотром, что свидетельствует об улучшении переносимости физической нагрузки с уменьшением степени тяжести ХСН с III функционального класса на II класс (табл. 1). Таким

образом, новые клинические симптомы, тест для выявления одышки при незначительной физической нагрузке могут применяться не только для предварительной постановки степени тяжести ХСН, но и позволяют оценивать эффективность назначенной терапии.

В исследовании изучена возможность применения нового ультразвукового способа ранней диагностики венозной легочной гипертензии в клинической практике объективно оценивать эффективность диуретической терапии у пациентов с ХСН. Назначение адекватной диуретической терапии эхокардиографически отражается в статистически значимом ($p < 0,05$) уменьшении максимального и минимального диаметров легочных вен (с $22,38 \pm 0,39$ до $17,88 \pm 0,62$ мм и с $11,86 \pm 0,27$ до $8,39 \pm 0,69$ мм соответственно), свидетельствующем о снижении давления в легочных венах, наряду с уменьшением размера левого предсердия $42 \pm 0,88$ до $37,9 \pm 0,61$ мм и площади предсердий (левого — с $28,9 \pm 0,91$ до $24,2 \pm 0,83$ мл; правого — с $20,8 \pm 0,79$ мл до $17,9 \pm 0,80$) на фоне улучшения функции расслабления левого желудочка. Так, выявлен переход диастолической дисфункции 2-го типа в 1-й, 3-го типа — во 2-й и в 5 случаях — нормализация диастолической функции левого желудочка.

Таким образом, новый способ ультразвуковой диагностики венозной легочной гипертензии у пациентов с ХСН [5, 6] позволяет не только диагностировать венозный застой в малом круге кровообращения на ранней — доклинической стадии, но и оценивать эффективность проводимой диуретической терапии с последующим выбором поддерживающих доз.

Литература

1. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 8(136): 7–13.
2. Faris R. F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P. A., Coats A. J. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub2.
3. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017; 18(1): 3–40.
4. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Кириллова В. В. Ранняя ультразвуковая диагностика венозного застоя в малом круге кровообращения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017; 18(3): 208–212.
6. Кириллова В. В. Способ ультразвуковой ранней диагностики венозной легочной гипертензии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Патент РФ № 2. 634–633; 2016.
7. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet*. 1998; 352(Suppl. 1): S13–S17.

References

1. Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ. J. Cardiol.* 2016; 8(136): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. (In Russ).
2. Faris R. F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P. A., Coats A. J. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub2.
3. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russ. Heart Fail. J.* 2017; 18(1): 3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. (In Russ).
4. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Kirillova V. V. Early ultrasound detection of venous congestion in pulmonary circulation in patients with chronic heart failure. *Russ. Heart Fail. J.* 2017; 18(3): 208–212. DOI: 10.18087/RHFJ.2017.3.2315. (In Russ).
6. Kirillova V. V. Sposob ultrazvukovoy ranney diagnostiki vnoznoy legochnoy gipertenzii u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. Patent RF No. 2. 634–633; 2016.
7. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet*. 1998; 352(Suppl. 1): S13–S17.

Поступила 21.05.2018

Received May 21.2018

Сведения об авторе

Кириллова Венера Вячеславовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ассистент кафедры биохимии Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий Института медицинских клеточных технологий.
E-mail: venova@list.ru.

Information about the author

Kirillova Venera V., Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Biochemistry Department, Ural State Medical University; Senior Researcher of the Laboratory of Anti-aging Technology, Institute of Medical Cell Technologies.
E-mail: venova@list.ru.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ / HELP TO PHYSICIAN

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>
УДК 616-08-039.57



ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОНЕ РАННЕГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

С. Н. Толстов*, И. А. Салов, А. П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель: оценка изменений основных кардиометаболических факторов риска у женщин климактерического периода на фоне раннего и длительного применения комбинированной дроспиренонсодержащей менопаузальной гормональной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 210 женщин климактерического периода, распределенных в три группы: в 1-ю группу ($n=48$) включены женщины, которым после достижения менопаузы осуществлен переход с дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива на прием менопаузальной гормональной терапии; во 2-ю группу ($n=84$) — женщины, начавшие прием гормональной терапии в периоде ранней постменопаузы. Использовалась менопаузальная гормональная терапия 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (препарат «Анжелик®»). В контрольную группу ($n=78$) вошли женщины в ранней постменопаузе, не принимавшие гормональной терапии. Длительность наблюдения — 5,2 (4,8; 5,7) года. Исследовали показатели липидного обмена, уровень мочевой кислоты, иммунореактивного инсулина и С-пептида, пероральный глюкозотолерантный тест, вычисляли индекс НОМА-IR. Определяли объем талии и коэффициент окружности талии / окружность бедер.

Результаты. На фоне длительной менопаузальной гормональной терапии отмечено уменьшение атерогенности плазмы крови. У женщин контрольной группы к окончанию исследования выявлено увеличение атерогенных фракций липидов. У пациенток 1-й группы значимых изменений окружности талии и отношения окружность талии / окружность бедер не выявлено. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями окружности талии и отношения окружность талии / окружность бедер, чем у пациенток 1-й группы, установлено уменьшение выраженности абдоминального ожирения. У женщин группы контроля отмечено возрастание величины этих показателей к окончанию исследования. У женщин, получавших менопаузальную гормональную терапию, отмечено статистически значимое уменьшение иммунореактивного инсулина и С-пептида, снижение индекса НОМА-IR, сочетающиеся со снижением уровней базальной и постпрандиальной глюкозы крови. У женщин группы контроля по мере прогрессирования абдоминального ожирения отмечено увеличение значений этих показателей.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о возможности применения комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона для длительной менопаузальной гормональной терапии у пациенток в ранней постменопаузе с метаболическими нарушениями. Ранний и длительный прием менопаузальной гормональной терапии обладает некоторыми дополнительными преимуществами перед назначением гормональной терапии в раннем постменопаузальном периоде более благоприятными изменениями липидного спектра крови, меньшей выраженностью абдоминального ожирения и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: кардиометаболические факторы риска, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, менопаузальная гормональная терапия, дроспиренон

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах

Для цитирования: Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического периода. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 56–63. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>

CHANGES OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN EARLY AND LONG-TERM USE OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN WOMEN OF THE CLIMACTERIC PERIOD

S. N. Tolstov*, I. A. Salov, A. P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

Aim: changes in the main cardiometabolic risk factors in women of the climacteric period in early and long-term use of combined drospirenone-containing menopausal hormone therapy.

Material and Methods. The study included 210 menopausal women divided into 3 groups: 1 group ($n=48$) included women who, after reaching menopause, switched from a drospirenone-containing hormonal contraceptive to taking menopausal hormone therapy; in the second group ($n=84$) — women who started taking hormone therapy in the period of early postmenopause. Menopausal hormone therapy was used for 1 mg of 17 β -estradiol and 2 mg of drospirenone-“Angeliq®”. The control group ($n=78$) included women in early postmenopausal women who did not take hormonal therapy. The duration of follow-up is 5.2 (4.8, 5.7) years. Lipid metabolism, uric acid, immunoreactive insulin and C-peptide, oral glucose tolerance test, HOMA-IR index were calculated. The waist circumference and waist circumference/thigh circumference were determined.

Results. Against the backdrop of prolonged menopausal hormonal therapy, a decrease in the atherogenicity of blood plasma was noted. In women of the control group, an increase in atherogenic lipid fractions was revealed by the end of the study. Patients of the first group of significant changes in the circumference of the waist and the ratio of waist circumference/thigh circumference were not detected. In women of the second group with initially higher values of the waist circumference and the ratio of the waist circumference/thigh circumference than in the patients of the 1st group, a decrease in the severity of abdominal obesity was established. Women of the control group noted an increase in the value of these indicators by the end of the study. In women receiving menopausal hormone therapy, there was a significant decrease in immunoreactive insulin and C-peptide, a decrease in the HOMA-IR index, combined with a decrease in basal and postprandial blood glucose levels. In women of the control group, as the abdominal obesity progresses, the increase in the studied indicators is noted.

Conclusion. The study suggests the possibility of using a combination of 1 mg of 17 β -estradiol and 2 mg of drospirenone for prolonged menopausal hormone therapy in patients with early postmenopausal metabolic disorders. Early and long-term use of menopausal hormone therapy has some additional advantages before prescribing hormone therapy in the early postmenopausal period with more favorable changes in the lipid spectrum of the blood, less pronounced abdominal obesity and insulin resistance.

Keywords: cardiometabolic risk factors, abdominal obesity, insulin resistance, menopausal hormone therapy, drospirenone

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Tolstov S. N., Salov I. A., Rebrov A. P. Changes of Cardiometabolic Risk Factors in Early and Long-Term Use of Menopausal Hormone Therapy in Women of the Climacteric Period. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 56–63. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>

Введение

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР) в последние годы все больше внимания уделяется менопаузе как специфическому фактору риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин [1]. Снижение репродуктивного уровня женских половых гормонов в постменопаузе приводит к широкому спектру взаимосвязанных метаболических и сосудистых нарушений, способных оказывать неблагоприятное влияние на уровень сердечно-сосудистого риска. Для женщин более характерно наличие множественных ФР ССЗ, что в сочетании с анатомическими особенностями кровеносных сосудов приводит к быстрому развитию и прогрессированию ССЗ [2].

Период менопаузального перехода и ранняя постменопауза являются оптимальными периодами для начала лечения климактерического синдрома (КС) и назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [3]. Неоднократно предпринимались попытки применения МГТ для первичной и вторичной профилактики ССЗ, однако

результаты этих исследований весьма противоречивы и, без сомнения, нуждаются в дополнительном анализе. В этой связи большое значение могут иметь не только доза эстрогена, но и характеристики прогестерона в составе комбинированной гормональной терапии, что представляется особенно важным при использовании непрерывного режима терапии у женщин в постменопаузе.

На наш взгляд, наиболее оптимальным для использования у женщин климактерического периода с сопутствующими метаболическими нарушениями является прогестерон IV поколения — дроспиренон (ДРСП), обладающий выраженной антиминералкортикоидной активностью, при этом у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства [4]. Однако до сегодняшнего дня нет четких рекомендаций о времени начала проведения гормональной терапии и длительности ее использования. Возможно, что сердечно-сосудистые эффекты гормональной терапии варьируют в зависимости от времени начала инициации гормональной терапии, что позволит разработать оптимальные режимы ее применения [5].

В связи с изложенным целью исследования явилось изучение изменений основных кардиометаболических факторов риска ССЗ у женщин климактерического периода на фоне раннего и длительного применения комбинированной дроспиренонсодержащей МГТ.

Материал и методы

В исследование включено 210 женщин климактерического периода с различными проявлениями КС. После получения письменного согласия на участие в исследовании пациентки были распределены в три группы: в 1-ю группу ($n=48$) включены женщины, которым после достижения ими менопаузы в связи с сохраняющимися симптомами КС был осуществлен переход с дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива на прием МГТ; во 2-ю группу ($n=84$) вошли женщины, начавшие прием МГТ в периоде ранней постменопаузы. Использовалась низкодозовая комбинированная МГТ 1 мг 17β -эстрадиола (Е2) и 2 мг ДРСП (препарат «Анжелик®», «Байер Фарма АГ»). В группу контроля ($n=78$) вошли женщины в ранней постменопаузе, не принимавшие МГТ.

Решение о продолжении МГТ или отказе от нее принималось индивидуально, было отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска согласно существующим рекомендациям [6]. Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ, с обязательным скрининговым анализом мазка из шейки матки, выполнением УЗИ гениталий и маммографическим обследованием, оценкой лабораторных показателей гемостаза осуществлялось в сроки, установленные существующими рекомендациями [6, 7].

Критериями невключения в исследование явились наличие клинически манифестного атеросклероза, сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, развитие артериальной гипертензии (АГ) в репродуктивном периоде и симптоматической АГ, нарушения ритма сердца, онкологические заболевания, преждевременная и ранняя менопауза, гистеровариэктомия, тяжелые соматические заболевания, курение на момент исследования и в анамнезе, противопоказания к приему МГТ.

При включении в исследование всем участницам проводили общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови, включая исследования показателей липидного обмена — общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), отношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ТГ/ЛПВП), холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП). Определяли уровень мочевой кислоты (МК). Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) — масса тела/рост² (кг/м²). Выраженность абдоминального ожирения (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню тощаковой глюкозы венозной плазмы и по результатам перорального глюкозотолерантного теста.

Для определения степени инсулинорезистентности (ИР) определяли концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме венозной крови утром натощак методом иммуноферментного анализа, рассчитывали гомеостатический индекс ИР — НОМА-ИР.

Степень тяжести КС (нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений) оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана — Уваровой.

Обследование женщин проводилось исходно и по окончании исследования. Длительность наблюдения составила 5,2 (крайние значения от 4,8 до 5,7) года. Завершили исследование 43 пациентки 1-й группы, 69 женщин 2-й группы и 66 женщин группы контроля. За весь период наблюдения серьезных осложнений МГТ, включающих развитие венозного тромбоза и эмболий, ишемического инсульта и случаев острого коронарного синдрома, онкологических заболеваний, выявлено не было. В целом переносимость терапии была удовлетворительной.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовали параметрический t -критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака и непараметрический критерий Уилкоксона при распределении признака, отличного от нормального. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовался в случае нормальных распределений t -критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения.

При сравнении трех несвязанных групп использовался ранговый анализ вариаций по методу Краскела — Уоллиса. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Отношение шансов рассчитывали с использованием четырехпольных таблиц. Критический уровень значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

По возрасту женщины, включенные в обследование, были сопоставимы. У обследованных женщин в структуре КС преобладали нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, реже встречались обменно-эндокринные нарушения. У пациенток 2-й группы была большая выраженность вазомоторных проявлений КС, что и явилось дополнительным доводом в пользу на-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	1-я группа, n=48	2-я группа, n=84	Группа контроля, n=78	p_{1-2}	p_1
Возраст больных, лет	50,6 (50,4;51,3)	51,8 (49,0;55,0)	53,1 (50,0;55,5)	0,62	0,84
Возраст наступления менопаузы, лет	–	49,8 (47,0;52,5)	51,5 (50,0;53,5)	–	–
Артериальная гипертензия, абс./%	23/47,9	45/53,5	45/57,6	0,53	–
Нарушения углеводного обмена, абс./%	1/2,1*	8/9,5	10/12,8	0,20	–
Нейровегетативные нарушения, баллов	7 (5;8)***	22 (16;27)**	16 (12;22)	<0,0001	<0,0001
Обменно-эндокринные нарушения, баллов	2 (1;3)***	4 (3;5)	4 (3;6)	<0,0001	<0,0001
Психоэмоциональные нарушения, баллов	6 (4;8)*	7 (6;9)	7 (6;8)	0,02	0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллов	15 (10;21)***	33 (26;38)**	27 (22;35)	<0,0001	<0,0001
ИМТ>25 кг/м ² , (абс./%)	20/41,7***	58/69,0	54/69,2	0,01	–
ОТ, см	87,0±12,9***	95,7±13,8	96,4±13,6	<0,001	<0,0001
ОТ/ОБ, у.е.	0,80±0,04***	0,86±0,07	0,86±0,06	<0,0001	<0,001
Метаболический синдром, абс./%	13/27,1***	42/50,0	43/55,1	<0,001	–

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (25%; 75%); p_1 — ранговый анализ вариаций по методу Краскела — Уоллиса; p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля.

значения им МГТ. Более половины женщин, включенных в исследование, имели АГ, возникшую в перименопаузальном периоде, и метаболический синдром. У пациенток 1-й группы отмечена меньшая выраженность КС, АО и частота встречаемости метаболического синдрома, что, возможно, обусловлено предшествующим приемом этими пациентками дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива.

МГТ является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов [6, 7]. Прием 1 мг E2/2 мг ДРСП сопровождался значимым уменьшением выраженности КС с переходом из тяжелой и средней степени тяжести в легкую степень или полное отсутствие симптомов. Данная динамика сохранялась в течение всего периода исследования, что существенно отличало женщин этой группы от пациенток, не принимавших МГТ. У этих женщин сохранялись проявления КС с нарастанием обменно-эндокринных нарушений на протяжении всего периода наблюдения.

В настоящее время известно, что женские половые гормоны принимают активное участие в метаболизме липидов крови. В большинстве исследований наступление менопаузы ассоциировалось с ростом нарушений липидного обмена и увеличением атерогенности плазмы крови [8–10].

Результаты проведенного исследования также указывают на высокую частоту распространенности нарушений липидного обмена у женщин климактерического возраста. Исходно значимых отличий в показателях липидного обмена у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. Нарушения липидного обмена установлены у 48 (57,1%) женщин 2-й группы и у 47 (60,2%) женщин группы контроля. Наиболее распространенными были ПА тип (у 36 женщин — 42,5% 2-й группы и у 34 женщин — 43,5% группы контроля) и ПБ тип

(у 21 женщины — 25% 2-й группы и у 20 женщин — 25,6% группы контроля соответственно) атерогенных дислипидемий. Исходно 31 (36,9%) женщина 2-й группы и 31 (39,7%) женщина группы контроля нуждались в назначении статинов ($\chi^2=0,14$, $p=0,71$).

У женщин 1-й группы выраженность липидных нарушений была значимо меньшей по сравнению с липидными изменениями у пациенток 2-й группы и женщин группы контроля, 8 (16,6%) женщин на момент включения в исследования принимали статины. Изменения показателей липидов крови на фоне длительной МГТ представлены в таблице 2.

У женщин 1-й группы значимых изменений липидного обмена крови за весь период наблюдения не отмечено, за исключением повышения уровня ХС ЛПНП и выявленной тенденции к увеличению ХС не-ЛПВП ($p=0,07$ по сравнению с исходным значением). У женщин 2-й группы значимых изменений уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП по сравнению с исходными значениями выявлено не было, однако к окончанию исследования величина ХС не-ЛПВП у женщин 2-й группы была значимо большей по сравнению с показателем у женщин 1-й группы. Изменения уровней ХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП у женщин группы контроля носили противоположный характер — отмечено их увеличение к окончанию исследования.

Значимых изменений уровня ХС ЛПВП у женщин обеих групп на фоне приема МГТ выявлено не было, однако к окончанию исследования у женщин 1-й группы отмечена меньшая величина ХС ЛПВП, чем у женщин 2-й группы ($p=0,05$). У женщин группы контроля отмечено снижение ХС ЛПВП — к окончанию исследования величина изучаемого показателя была значимо меньшей, чем у женщин, принимавших МГТ.

В проведенном нами исследовании у пациенток 2-й группы отмечено значимое снижение уровня ТГ

Таблица 2

Изменение показателей липидного обмена у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения менопаузальной гормональной терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		Группа контроля		P_{1-2}
	исходно, $n=48$	окончание исследования, $n=43$	исходно, $n=84$	окончание исследования, $n=69$	исходно, $n=78$	окончание исследования, $n=66$	
ОХС, ммоль/л	5,0±0,8	5,2±0,7***	5,5±0,7	5,4±0,7***	5,6±0,7	5,9±0,7##	0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,7	3,22±0,5**#	3,3±0,8	3,28±0,7***	3,4±0,7	3,8±1,0##	0,46
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,11	1,33±0,11***	1,27±0,13	1,29±0,14***	1,29±0,13	1,12±0,15###	0,05
ХС-не ЛПВП, ммоль/л	3,6±0,6	3,8±0,7***	4,2±0,6	4,1±0,6***	4,3±0,6	4,76±1,0###	0,004
ТГ, ммоль/л	1,44±0,5	1,5±0,32**	2,0±0,6	1,8±0,7#*	2,1±0,6	2,0±0,6	0,01
ТГ/ЛПВП, у.е.	1,1±0,2	1,2±0,2**	1,6±0,4	1,4±0,3###***	1,6±0,4	1,8±0,6##	0,06

Примечание: данные представлены в форме $M \pm SD$; p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп к окончанию исследования; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля к окончанию исследования; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — значимость отличий по сравнению с исходными значениями в каждой из групп.

к окончанию исследования. Статистически значимых изменений уровня ТГ у пациенток 1-й группы и у женщин группы контроля за период наблюдения не выявлено, однако у пациенток 1-й группы к окончанию исследования отмечен более низкий уровень ТГ крови, чем у женщин 2-й группы и группы контроля.

За время наблюдения отмечен и разнонаправленный характер изменений значения показателя ТГ/ЛПВП — отсутствие динамики у пациенток 1-й группы, статистически значимое снижение у пациенток 2-й группы и повышение значения показателя у женщин группы контроля. К окончанию исследования значение показателя у женщин 1-й группы была меньшей, чем у женщин 2-й группы ($p=0,06$) и пациенток группы контроля.

Таким образом, одним из преимуществ использования МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП у женщин в ранней постменопаузе является благоприятный характер изменений липидного спектра крови, что во многом определяется выбором прогестерона. ДРСП не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови по сравнению с другими прогестеронами, что выражалось, по результатам проведенного исследования, в снижении атерогенности плазмы крови [11]. Важно отметить, что у женщин 1-й группы с предшествующим приемом комбинированной гормональной терапии в периоде менопаузального перехода была меньшая атерогенность плазмы крови.

Проведена оценка изменений массы тела и выраженности АО у женщин климактерического периода при различных режимах использования МГТ (табл. 3). Важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен [11, 12]. Исходно статистически значимых отличий в величинах ИМТ, ОТ и отношения ОТ/ОБ у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. У пациенток 1-й группы к началу исследования отмечены более низкие значения показателей, чем у женщин других групп, что, вероятнее

всего, обусловлено предшествующим приемом дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии в периоде менопаузального перехода.

Превышение ИМТ выше нормальных значений выявлено у 20 (41,7%) женщин 1-й группы, у 58 (69%) женщин 2-й группы ($\chi^2=9,47$, $p=0,002$) и у 54 (69,2%) женщин группы контроля ($\chi^2=9,31$, $p=0,002$).

Характер изменений изучаемых показателей к окончанию исследования у женщин разных групп существенно различался (табл. 3). У пациенток 1-й группы отмечено статистически значимое увеличение ИМТ относительно исходного уровня, хотя и существенно в меньшей степени, чем у женщин группы контроля. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями ИМТ и выраженностью АО, чем у пациенток 1-й группы, установлено статистически значимое снижение ИМТ на фоне приема МГТ на протяжении всего периода наблюдения. У женщин контрольной группы наблюдался иной характер изменений — статистически значимое увеличение ИМТ к окончанию исследования. Схожие изменения отмечены при оценке выраженности АО. У пациенток 1-й группы значимых изменений изучаемых показателей не выявлено. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями ОТ и отношением ОТ/ОБ, чем у пациенток 1-й группы установлено уменьшение выраженности АО (статистически значимое снижение показателей ОТ и отношения ОТ/ОБ). У женщин группы контроля отмечено статистически значимое возрастание величины этих показателей к окончанию исследования.

Выявленное у женщин 2-й группы существенное уменьшение выраженности АО (статистически значимое уменьшение показателей ОТ и отношения ОТ/ОБ) при меньшем изменении ИМТ может свидетельствовать о перераспределении жировой ткани по «женскому» глутеофеморальному типу на фоне длительного приема МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП. В этом контексте уместно отметить наличие у женщин фобий относительно повышения массы тела на фоне проведения МГТ. Применяемая терапия, восполняя эстрогенный дефицит, способствует если

Таблица 3

Изменения массы тела, выраженности абдоминального ожирения и показателей углеводного обмена у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения менопаузальной гормональной терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		Группа контроля		P_{1-2}
	исходно, $n=48$	окончание исследования, $n=43$	исходно, $n=84$	окончание исследования, $n=69$	исходно, $n=78$	окончание исследования, $n=66$	
ИМТ, кг/м ²	25,1±2,8	26,3±3,6****	29,0±4,0	27,6±4,5****	29,9±5,2	32,0±6,0#	0,05
ОТ, см	87,0±12,9	88,2±11,8***	95,7±13,8,	91,2±11,5***	96,4±13,6	100,9±16,5*	0,03
ОТ/ОБ, у.е.	0,80±0,04	0,80±0,05***	0,86±0,07	0,83±0,04***	0,86±0,06	0,89±0,07#	0,01
Тошачковая глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,8;5,8)	5,0 (4,4;5,3)***	5,5 (4,8;5,8)	5,1 (4,1;5,7)***	5,6 (4,9;6,0)	5,8 (5,2;6,5)	0,81
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,9;6,8)	6,0 (5,8;6,4)****	6,8 (6,1;7,3)	6,2 (5,3; 6,6)**	6,9 (6,2;7,1)	7,3 (6,3;8,2)	0,66
С-пептид, нмоль/л	0,91 (0,82;1,2)	0,83 (0,69;0,98)****	1,18 (0,5;2,1)	0,88 (0,5;1,25)***	1,20 (0,5;2,2)	1,66 (0,6;3,2)#	0,02
ИРИ, мкМЕ/мл	8,4 (6,0;15,0)	7,8 (5,0;10,0)****	9,2 (4,0;15,0)	8,1 (4,0;10,0)****	9,4 (4,0;14,1)	11,5 (6,5;18,0)#	0,84
Индекс НОМА-IR, у.е.	1,9 (0,8;2,4)	1,73 (0,7;2,5)****	2,2 (1,5;2,6)	1,8 (0,7;2,5)****	2,3 (1,5;2,8)	3,0 (2,0;5,2)#	0,58

Примечание: данные представлены в форме $M \pm SD$ и Me (25%;75%); p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп к окончанию исследования; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля к окончанию исследования; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — значимость отличий по сравнению с исходными значениями в каждой из групп; ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — гомеостатический индекс инсулинорезистентности.

не снижению, то по крайней мере стабилизации массы тела, уменьшая компенсаторное увеличение периферической жировой ткани, необходимое для трансформации андрогенов в эстрон.

В исследованиях была показана возможность МГТ оказывать положительное влияние на уровень инсулина крови, уменьшать выраженность ИР, однако ограничением этих исследований явилась их малая продолжительность, поэтому представляет интерес изучение долгосрочных эффектов 1 мг Е2/2 мг ДРСП на характер изменений углеводного обмена у постменопаузальных женщин [13, 14].

Исходно нарушения углеводного обмена диагностированы у 1 (2,1%) женщины 1-й группы, у 8 (9,5%) пациенток 2-й группы ($\chi^2=1,62$, $p=0,20$ по сравнению с женщинами 1-й группы) и у 10 (12,8%) женщин группы контроля ($\chi^2=4,3$, $p=0,003$ по сравнению с женщинами 1-й группы).

Исходных статистически значимых различий в величине показателей углеводного обмена и ИР у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. У пациенток 1-й группы на начало исследования отмечены более низкие значения постпрандиальной глюкозы крови, ИРИ и индекса НОМА-IR, чем у женщин других групп (табл. 3).

За период проведения исследования у пациенток 1-й группы новых случаев нарушений углеводного обмена диагностировано не было. У женщин 2-й группы было зарегистрировано два случая СД 2-го типа и один случай нарушения толерантности к глюкозе. У женщин группы контроля впервые диагностировано четыре случая СД 2-го типа и два случая нарушения толерантности к глюкозе. Таким образом, длительное применение комбинации 1 мг Е2/2 мг ДРСП ассоциировано с уменьшением

вероятности развития нарушений углеводного обмена (ОШ 0,42 при 95% ДИ 0,17;1,04).

Изменение показателей углеводного обмена и ИР у обследованных женщин представлено в таблице 3. По окончании исследования у женщин обеих групп на фоне длительной МГТ отмечены изменения, свидетельствующие о снижении ИР — уменьшение уровня ИРИ и С-пептида, снижение индекса НОМА-IR, сочетающиеся со снижением уровней базальной и постпрандиальной глюкозы крови, причем более низкие значения изучаемых показателей (статистически значимые изменения выявлены для уровня С-пептида) к окончанию исследования отмечены у женщин 1-й группы. Иной характер изменений выявлен у женщин группы контроля — по мере прогрессирования ожирения повышался уровень косвенных маркеров ИР — ИРИ и индекса НОМА-IR, С-пептида, отмечена отчетливая тенденция к повышению уровня постпрандиальной глюкозы крови (табл. 3).

Проведено изучение изменений уровня МК как компонента метаболического синдрома у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения МГТ. Связь между уровнем МК и риском развития ССЗ считается хорошо доказанной, причем у женщин имеется более сильная связь между уровнем МК и другими ФР развития ССЗ, чем у мужчин [15]. Исходно уровни МК у женщин трех групп были сопоставимы: отмечена тенденция к более низкому уровню у женщин 1-й группы — 290,1 (255,0; 368,0) мкмоль/л, 358,0 (256,0; 385,5) мкмоль/л у пациенток 2-й группы и 325,1 (269,0; 387,0) мкмоль/л — у женщин группы контроля.

У пациенток обеих групп на фоне длительной МГТ отмечено снижение уровня МК к окончанию исследования: у пациенток 1-й группы до 289,0 (260,0; 300,0) мкмоль/л ($p=0,08$), у женщин 2-й группы до 293,2 (220,0;

321,0) мкмоль/л ($p < 0,01$). К окончанию исследования уровни МК у женщин 1 и 2-й групп были сопоставимы ($p = 0,86$). У пациенток группы контроля, напротив, не выявлено статистически значимых изменений уровня МК — 316,5 (295,0; 430,0) мкмоль/л к окончанию наблюдения.

Особенностью проведенного нами исследования является продолжительность наблюдения за женщинами на фоне приема низкодозовой МГТ. Большинство исследований, в которых изучалось изменение кардиометаболических ФР у женщин климактерического периода, было ограничено временными рамками от нескольких месяцев до нескольких лет.

Заключение

На фоне длительного применения комбинированной МГТ 1 мг E2/2 мг ДРСП установлены положительные изменения углеводного обмена и инсулинорезистентности, уменьшение выраженности висцерального ожирения и снижение частоты новых случаев нарушений углеводного обмена, благоприятные изменения показателей липидного обмена.

Ранний прием комбинированной гормональной терапии, начатый в периоде менопаузального перехода и продолженный в раннем постменопаузальном периоде, обладает преимуществами перед назначением МГТ в раннем постменопаузальном периоде, а именно, более благоприятным характером изменений липидного спектра крови в сторону уменьшения атерогенности плазмы крови, меньшей выраженностью АО и ИР.

Полученные данные позволяют обсуждать важную роль комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП в предотвращении развития метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена у женщин периода ранней постменопаузы.

Литература

1. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5-10. ISSN: 1728-1880.
2. Мычка В. Б., Толстов С. Н., Салов И. А. Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 4(120): 73-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>.
3. Baber R. J., Panay N. Fenton A and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S. Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003; 68: 891-905.
5. Юренева С. В., Ильина Л. М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 17-24. ISSN: 0300-9092.
6. De Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani N., Archer D. F., Baber R. J., Davis S. R., Gompel A. A., Henderson V. W., Langer R., Lobo R. A., Plu-Bureau G., Sturdee D. W. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies

for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316-337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.

7. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Минздрава России от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5804.
8. Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсипова Т. Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(4): 372-377. ISSN: 1607-419X.
9. Филиппов Е. В., Якушин С. С., Петров В. С. Дислипидемия и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование МЕРИДИАН-РО). *Клиницист*. 2016; 10(3): 32-40. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.
10. Серебрякова В. Н., Трубаева И. А., Кавешников В. С., Хамедова М. Ш., Гусакова А. М., Сулова Т. Е. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29(2): 79-84.
11. Tanko L. B., Christiansen C. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J. Internal Med*. 2005; 258: 544-545.
12. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M. C., Feve B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 113-125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
13. Rizzo M. R., Leo S., de Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age*. 2014; 36(1): 265-274. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7.
14. Villa P., Suriano R., Ricciardi L., Tagliaferri V., de Cicco S., de Franciscis P., Colacurci N., Lanzone A. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011; 95: 158-163. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.001.
15. Hoieggan A., Alderman M. H., Kjeldsen S. E., Julius S., Devereux R. B., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Chen C., Dahlöf B.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.

References

1. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11(1): 5-10 (In Russ). ISSN: 1728-1880.
2. Mychka V. B., Tolstov S. N., Salov I. A. Specifics of metabolic syndrome pathophysiology in women at different phases of climacteric period. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 4(120): 73-78 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>.
3. Baber R. J., Panay N. Fenton A and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S. Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003; 68: 891-905.
5. Yureneva S. V., Ilyina L. M. Female reproductive system aging: From theory to clinical practice. Part 2. Role of hormone therapy in solving the problems of transition stage and early postmeno-

- pause. *Akusberstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4: 17–24 (In Russ). ISSN: 0300-9092.
6. De Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani N., Archer D. F., Baber R. J., Davis S. R., Gompel A. A., Henderson V. W., Langer R., Lobo R. A., Plu-Bureau G., Sturdee D. W. Updated 2013 International Menopause Society recommendations for menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.
 7. Menopausal hormone therapy and health preservation of women in adulthood. Clinical recommendations (treatment protocols). Letter of the Ministry of health of Russia from 02.10.2015 No. 15-4/10/2-5804 (In Russ).
 8. Baranova E. I., Bolshakova O. O., Zazerskiya I. E., Yusipova T. X. The effect of hormone replacement therapy with drospirenone on the structural and functional parameters of cardiovascular system in women with hypertension and abdominal obesity in postmenopausal women. *Arterial'naya gipertenziya = Hypertension*. 2015; 21(4): 327–377 (In Russ). ISSN: 1607-419X.
 9. Filippov E. V., Yakushin S. S., Petrov V. S. Dyslipidemias and their association with chronic non-infectious diseases (MERIDIAN-RO STUDY). *The Clinician*. 2016; 10(3): 32–40 (In Russ). DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.
 10. Serebryakova V. N., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Khamedova M. S., Gusakova A. M., Suslova T. E. Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism in population of female intellectual workers. *Siberian Medical Journal*. 2014; 29(2): 79–84 (In Russ).
 11. Tanko L. B., Christiansen C. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J. Internal Med*. 2005; 258: 544–545.
 12. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M. C., Feve B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 113–125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
 13. Rizzo M. R., Leo S., de Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age*. 2014; 36(1): 265–274. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7.
 14. Villa P., Suriano R., Ricciardi L., Tagliaferri V., de Cicco S., de Franciscis P., Colacurci N., Lanzzone A. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011; 95: 158–163. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.001.
 15. Hoiegggen A., Alderman M. H., Kjeldsen S. E., Julius S., Devereux R. B., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Chen C., Dahlöf B.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 1041–1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.

Поступила 20.03.2018

Received March 20.2018

Сведения об авторах

Толстов Сергей Николаевич*, канд. мед. наук, ассистент (докторант) кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: tolstovsn@mail.ru.

Салов Игорь Аркадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ребров Андрей Петрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.

Information about the authors

Tolstov Sergey N.*, Cand. Sci. (Med.), assistant (Doctoral student) of the Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

E-mail: tolstovsn@mail.ru.

Salov Igor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

Rebrov Andrey P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.

ВЛИЯНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Н. И. Привалова^{1*}, О. А. Поддубная^{1, 2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, 636070, Российская Федерация, Томская область, ЗАТО Северск, Северск, ул. Мира, 4

Синдром раздраженного кишечника относится к разряду тяжелых, трудно лечимых заболеваний, которые приводят к частой утрате трудоспособности, поэтому актуальность восстановления функциональной активности кишечника не вызывает сомнений. Нами проведена оценка результатов санаторно-курортного лечения 135 больных с различными типами синдрома раздраженного кишечника (запоры, диарея). Возраст больных — от 18 до 40 лет, давность заболевания — от 6 мес. до 5 лет. Доказана высокая эффективность комплексной реабилитационной программы в виде регресса или купирования жалоб пациентов, лабораторной ремиссии заболевания и стабилизации психологического состояния пациентов. Показано, что применение в комплексной реабилитации больных синдромом раздраженного кишечника амплипульстерапии и миллиметровой терапии способствует более выраженному улучшению показателей неспецифической резистентности и адаптационных возможностей организма, нормализации показателей микробиоценоза кишечника, а значит и повышению иммунной защиты толстого кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, медицинская реабилитация, крайневысокочастотная терапия, синусоидально-модулированная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Для цитирования: Привалова Н. И., Поддубная О. А. Влияние немедикаментозной реабилитации на клинические и лабораторные показатели пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 64–69. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-64-69>

THE IMPACT OF NON-PHARMACOLOGICAL REHABILITATION ON THE PERFORMANCE OF THE CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

N. I. Privalova^{1*}, O. A. Poddubnaya^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medical Biological Agency,
4, Mira str., CATU Seversk, Seversk, Tomsk region, 636070, Russian Federation

Irritable bowel syndrome belongs to the category of heavy, hard to treat diseases, which often lead to disability, therefore, the relevance of the restoration of the functional activity of the intestine is not in doubt. We carried out an evaluation of the results of sanatorium-resort treatment of 135 patients with different types of Irritable bowel syndrome (constipation, diarrhea). Age of patients ranged from 18 to 40 years, disease duration from 6 months to 5 years. High effectiveness of complex rehabilitation program in the form of recourse or relief of patient complaints, laboratory remission of the disease and stabilization of the psychological state of patients was proved. It is shown that application in complex rehabilitation of patients of Irritable bowel syndrome amplipuls therapy and millimeter therapy, contributes to more evident improvement in indices of nonspecific resistance and adaptive capacity of the organism, normalization of the intestine's microflora, and hence increase of the colon the immune protection.

Keywords: irritable bowel syndrome, medical rehabilitation, extremely-high frequency therapy, a sinusoidal-modulated therapy

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Privalova N. I., Poddubnaya O. A. The Impact of Non-Pharmacological Rehabilitation on the Performance of the Clinical and Laboratory Status of Patients with Irritable Bowel Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 64–69. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-64-69>

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к группе распространенных заболеваний психосоматического генеза, проявляющихся функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которыми страдает до 20% населения всех возрастных и социальных групп [1]. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по медикаментозной терапии СРК, большая часть пациентов (60%) нуждается в поддерживающей терапии в силу сохранения у них симптомов заболевания. Именно поэтому актуальным остается поиск новых подходов к лечению и профилактике прогрессирования заболевания, особенно у лиц молодого возраста.

В комплексной терапии СРК имеют значение диета с учетом клинического варианта СРК. Симптоматическая терапия заключается в купировании болевого синдрома и нормализации двигательной функции кишечника, для чего используются спазмолитические средства (дицетел, мебеверин и др.). При лечении СРК с преобладанием диареи препаратом выбора может быть лоперамид, диосмектит, при запоре — слабительные средства (форлак, лактулоза). Для профилактики развития дисбактериоза и нормализации кишечной микрофлоры чаще всего используются пробиотики и пребиотики (аципол, мукофальк, лактулоза, хилак-форте) [2]. Психовегетативные нарушения, которые характерны для СРК, корректируют с использованием психотерапии, при необходимости назначают антидепрессанты (пароксетин, колофорт), которые направлены на снижение психоэмоционального напряжения, стресса и тревожности [3, 4].

Известно, что при функциональных нарушениях и отсутствии органических изменений со стороны пораженных органов широко используются немедикаментозные методы, в том числе физические методы. Современные лечебные физические факторы позволяют воздействовать как на симптомы (боль, спазм и др.), так и на патогенез заболевания [5–7].

В практической гастроэнтерологии широко используются как природные физические факторы, среди которых лидирующее место занимают питьевые минеральные воды, так и преформированные. С противовоспалительной целью широко используются магнитотерапия [8], ультравысокочастотная (УВЧ) терапия [9], лазеротерапия [10]. Для воздействия на моторную функцию органов ЖКТ, в частности кишечника, с целью его стимуляции или расслабления чаще используются низкочастотные импульсные токи (ДДТ — диадинамические токи, СМТ — синусоидальные модулированные токи, ИТ — интерференционные токи и др.) [6, 9, 11], а также минеральные воды [12], факторы с тепловым действием (грязелечение, микроволны, электрофорез со спазмолитиками и др.). Психо- и вегетокорректирующим действием обладают электросон, трансцеребральная терапия, КВЧ — крайневысокочастотная терапия, общие ванны (с седативным эффектом) [9, 13]. Благоприятное влияние на микробиоценоз кишечника оказывают минеральные воды [12], аппаратная очист-

ка кишечника (гидроколонтотерапия). Для стимуляции неспецифической резистентности и адаптационных сил организма сегодня широко используется лазеротерапия, КВЧ-терапия и др. [13]. Многие физические факторы обладают полилечебными эффектами, что позволяет использовать их при различных заболеваниях и включать, наряду с другими методами, в комплексную реабилитацию пациентов различного профиля, что, в свою очередь, позволяет соблюдать принцип комплексного подхода. Именно поэтому оправданным является включение в комплекс реабилитации пациентов с клиническими признаками СРК симптоматически и патогенетически обоснованных методов, к которым относится СМ- и КВЧ-терапия [11], назначение которых позволит учитывать тип функциональных нарушений.

Цель работы: исследовать эффективность применения миллиметровой терапии и амплипульстерапии в комплексной немедикаментозной реабилитации лиц молодого возраста с клиническими проявлениями СРК.

Материал и методы

Работа проведена на базе санатория-профилактория Томского политехнического университета. В клиническое исследование были включены 135 пациентов, средний возраст которых составил $27,3 \pm 7,4$ года. Длительность заболевания составляла от 6 мес. до 5 лет, в среднем $2,62 \pm 1,63$ года, при этом у 60% обследованных пациентов этот показатель не превышал два года. Диагноз верифицирован в соответствии с Римскими критериями III [14]. Сравнимые группы были однородны по полу, возрасту и клинико-лабораторным показателям.

Пациенты были разделены на четыре группы. 1-я группа — контрольная ($n=32$), из них 17 человек с запорами (группа 1а) и 15 человек с диареей (группа 1б), 2-я группа — сравнения ($n=36$), из них с запорами 19 человек (группа 2а) и 17 человек с диареей (группа 2б), 3-я группа (сравнения) составила 34 пациента, при этом с запорами 18 человек (группа 3а), с диареей 16 пациентов (группа 3б) и 4-я группа (основная) включала 33 пациента, с запорами 18 человек (группа 4а), с диареей 15 человек (группа 4б). В контрольной группе пациентам назначалось базовое лечение, включающее: щадяще-тренирующий режим, лечебное питание (соответствующее диете № 3 при запорах и № 4 при диареех по Певзнеру), внутренний прием маломинерализованной минеральной воды («Карачинская»), аципол, массаж шейно-воротниковой зоны и комплекс утренней гигиенической гимнастики (по тонизирующей методике при запорах и по седативной методике при диареех). Методика приема минеральной воды также зависела от типа клинического течения заболевания (при запорах по 200 мл 3 раза в день за 90 мин до еды, температурой 27–28 °С, при диареех постепенно повышая дозу с 50 до 200 мл 3 раза в день до еды за 30–40 мин, температурой 34–36 °С).

В группах 2а и 2б наряду с базовым лечением пациентам назначалась СМТ-терапия на проекцию толстого кишечника (передняя брюшная стенка), при этом при

запорах (группа 2а) использовались стимулирующие параметры, а при диареях (группа 2б) — спазмолитические параметры, процедуры проводились ежедневно, на курс 10 процедур. В группах 3а и 3б дополнительно к базовому лечению назначалась КВЧ-терапия на область грудины, с частотой 40–63 Гц по 30 мин ежедневно, на курс 10 процедур. В группах 4а и 4б на фоне базового комплекса всем пациентам назначались СМТ-терапия и КВЧ-терапия, по вышеуказанным методикам. Расстановка процедур в комплексном лечении осуществлялась с использованием принципов групповой хронофизיותרпии [15, 16]. КВЧ- и СМТ-терапия при диареях назначалась в послеобеденное время с целью снижения тонуса кишечника, а при запорах — в утренние часы, с целью повышения тонуса кишечника. При этом перерыв между проводимыми процедурами СМТ- и КВЧ-терапии составлял не менее 40 мин [17].

Всем пациентам проводилось комплексное обследование в динамике, включающее изучение клинического статуса (жалобы и симптомы), комплекс лабораторных и инструментальных исследований (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, копрология, УЗИ органов брюшной полости, кал на дисбактериоз, по показаниям колоноскопия и ЭГДС), а также показатели вегетативного статуса — вегетативный индекс Кердо (ВИК), эпигастральный рефлекс и ортоклиностагическая проба. У всех пациентов до назначения комплекса реабилитации и на 21-й день его применения оценивалась интенсивность боли в животе, нарушение стула, диспепсический и астеновегетативный синдром по 3-балльной аналоговой шкале (0–3 балла).

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 12. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела — Уоллиса и ранговыми метками Уилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена (1–5). Описание нормально распределенных количественных данных проводилось в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ), а их сравнение — при помощи критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [18].

Результаты исследования

После проведенных реабилитационных мероприятий у большинства пациентов наблюдалась положительная динамика основных показателей, характеризующих общее самочувствие, состояние психоэмоционального состояния и моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Однако при сравнительной оценке результаты оказались разными: эффективность комплекса в 4-й группе (основной, с включением КВЧ- и СМТ-терапии) оказалась значительно выше, чем при включении в комплекс отдельных физиотерапевтических методов.

Анализ результатов проводимых мероприятий осуществлялся по динамике основных симптомов заболевания, интенсивность которых оценивалась в баллах (от 0 до 3). После проведенного реабилитационного курса жалобы на боли в животе купировались у 50% пациентов в группе 1а и у 47,0% пациентов в группе 1б, а интенсивность абдоминального болевого синдрома в 1а группе уменьшилась с 2,29 до 1,35 ($p=0,005$) балла, в группе 1б уменьшилась с 2,41 до 1,73 ($p=0,005$), у остальных пациентов эта динамика была незначительной. В группе 2а боль в животе купировалась у 65% пациентов ($p < 0,05$) и у 57,0% в группе 2б ($p < 0,05$). Интенсивность болевого синдрома уменьшилась с 2,36 до 1,73 балла ($p=0,041$) в группе 2а и с 2,41 до 1,29 балла ($p < 0,002$) в группе 2б. В 3-й группе динамика была следующей: у 54% пациентов в группе 3а ($p < 0,05$) и у 49% в группе 3б полностью купировались боли ($p < 0,05$), у 10% в обеих подгруппах отмечалось уменьшение болевого синдрома, при этом в группе 3а с 2,15 до 0,33 балла ($p=0,00001$), а в группе 3б — с 1,75 до 0,31 балла ($p=0,00002$). У остальных пациентов изучаемый показатель не изменялся. Более значимые результаты были получены в 4-й группе, где купирование болевого синдрома после курса лечения отмечено у 75% пациентов в группе 4а ($p < 0,0001$) и у 72% в группе 4б ($p < 0,001$). Интенсивность болевого синдрома значительно уменьшалась в обеих подгруппах: у 25,0% пациентов в группе 4а с 2,11 до 0,33 балла ($p=0,00001$) и у 16,0% в группе 4б с 2,46 до 0,20 балла ($p=0,00001$). Снижение интенсивности болевого синдрома было более значительным у пациентов в группах 4а и 4б по сравнению с показателями других групп ($p < 0,05$).

Анализ динамики жалоб пациентов на нарушение стула также свидетельствовал о благоприятном влиянии проводимых мероприятий на этот показатель. Так, стул в группе 1а нормализовался в 76,5% случаев ($p=0,00001$), в 23,5% интенсивность жалоб на нарушение стула уменьшилась с 2,29 до 0,29 балла ($p < 0,00001$). В группе 1б стул нормализовался у 53,3% пациентов ($p < 0,05$), у 46,7% интенсивность уменьшилась с 2,33 до 0,53 балла ($p < 0,00001$). В группе 2а отмечалось купирование запоров у 57,9% пациентов ($p < 0,001$), а у 42,1% уменьшалась интенсивность этих жалоб с 2,31 до 0,57 балла ($p < 0,00001$), в группе 2б диарея была купирована в 52,9% случаев ($p < 0,05$), а интенсивность жалоб уменьшилась с 2,05 до 0,58 балла ($p=0,00002$) у 47,2% пациентов. В группах 3а и 3б стул нормализовался у 66,7 и 56,3% пациентов ($p < 0,001$), а интенсивность этих жалоб уменьшилась с 2,38 до 0,55 балла ($p < 0,000001$) и с 1,75 до 0,56 балла ($p=0,0002$), соответственно. В группах 4а и 4б динамика этого показателя выглядела следующим образом: стул нормализовался в 64,7 и 66,7% ($p=0,00001$), а интенсивность жалоб на нарушение стула уменьшилась у 41,2% с 2,38 до 0,50 балла ($p < 0,00001$) и у 33,3% с 1,93 до 0,46 балла ($p=0,00003$) соответственно.

Динамика показателя адаптационных возможностей организма оценивалась по уровню лимфоцитов в периферической крови (по Гаркави Л. Х.). Проводился как

количественный (уровень лимфоцитов), так и качественный (тип адаптационной реакции) анализ динамики адаптационного потенциала пациентов.

Средние значения уровня лимфоцитов во всех группах изменялись незначительно. Проведение дифференцированного анализа этого показателя с учетом исходного типа адаптационной реакции позволило выявить более значимые изменения. После проведенных мероприятий значительно повышалось число пациентов с реакцией активации (РА), поэтому ниже представлена динамика именно этих показателей, тем более это свидетельствовало о повышении адаптационного потенциала организма.

В группах 1а и 1б динамика уровня лимфоцитов у пациентов с РА была незначительной, при этом показатель повышался с $33,17 \pm 2,01$ до $34,50 \pm 1,04$ ($p > 0,05$) и с $31,50 \pm 2,12$ до $33,14 \pm 3,07$ ($p > 0,05$) соответственно. В группах 2а и 2б этот показатель повышался с $33,16 \pm 1,60$ до $34,43 \pm 0,57$ ($p > 0,05$) и с $35,81 \pm 1,71$ до $35,71 \pm 1,88$ ($p > 0,05$) соответственно. В группах 3а и 3б уровень лимфоцитов у пациентов с РА повышался с $31,50 \pm 0,70$ до $36,51 \pm 1,11$ ($p = 0,001$) и с $32,33 \pm 0,51$ до $37,50 \pm 0,73$ ($p = 0,0002$) соответственно. В группах 4а и 4б этот показатель повышался с $34,33 \pm 0,57$ до $37,46 \pm 1,94$ ($p = 0,001$) и с $30,50 \pm 0,70$ до $34,16 \pm 1,46$ ($p = 0,003$) соответственно.

Более наглядно динамика числа пациентов с РА (качественный показатель) представлена на рисунке 1, из которого видно, что более значительные изменения были получены в 3-й и 4-й группах, где в комплекс реабилитации включалась КВЧ-терапия. Это, вероятнее всего, обусловлено тем, что КВЧ-терапия обладает стимулирующим действием на показатели неспецифической резистентности и адаптационных возможностей организма.

По результатам УЗИ органов брюшной полости органических изменений обнаружено не было, за исключением выявления повышенного метеоризма среди пациентов всех групп до лечения (92,0%), выраженность которого

была от незначительной до умеренной. После проведенных мероприятий лишь в 7,0% случаев были выявлены признаки метеоризма и вздутие кишечника ($p \leq 0,05$).

Проведение бактериологического исследования позволило выявить признаки дисбиоза кишечника 1–2-й степени у 54 пациентов, из них эти признаки были выявлены у 6 пациентов (35,3%) группы 1а, у 6 пациентов (40,0%) группы 1б, у 7 пациентов (36,8%) группы 2а, у 7 пациентов (41,1%) группы 2б, у 7 пациентов (38,9%) группы 3а, у 7 пациентов (43,7%) группы 3б, у 8 пациентов (44,4%) группы 4а и у 6 пациентов (40,0%) группы 4б. Эти изменения характеризовались снижением общего количества кишечной палочки, уменьшением количества бактериальных симбионтов облигатной флоры (лактобактерий) и увеличением количества условно патогенных бактерий (клебсиеллы, энтеробактер, протей, гемолизирующие варианты эшерихий, дрожжеподобные грибы рода *Candida*).

Включение в комплекс реабилитационных мероприятий пробиотика «Аципол» позволило достичь состояния эубиоза в 85,0% ($n=46$) случаев и значительного улучшения микробиотиноза у 15,0% ($n=8$) случаев. Результаты анализа динамики показателей бактериологического исследования свидетельствовали о положительной динамике у всех пациентов с признаками дисбиоза кишечника. При этом в группах 3а, 3б, 4а и 4б у всех пациентов ($n=28$) отмечалась нормализация показателей микробиотиноза кишечника ($p \leq 0,001$), а в группах 1а, 1б, 2а и 2б ($n=26$) показатели нормализовались у 18 пациентов ($p \leq 0,005$), а у остальных 8 показатель улучшался ($p \leq 0,05$). Эти результаты обусловлены тем, что в 3-й и 4-й группах в комплекс мероприятий включалась КВЧ-терапия, которая повышает эффективность лечебного действия и одновременно повышает чувствительность патологического субстрата, в данном случае условно патогенной микрофлоры, к этому воздействию.

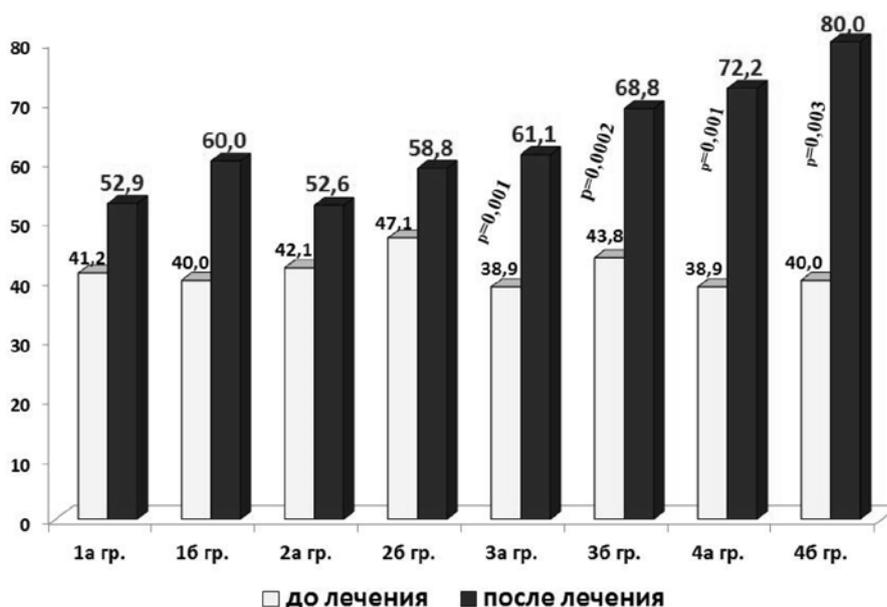


Рис. 1. Динамика числа пациентов с РА (%)

Анализ клинической эффективности проводимых реабилитационных мероприятий проводился по динамике всех клинических и лабораторных показателей, переведенных в баллы с расчетом коэффициента эффективности. При анализе эффективности учитывались только результаты «улучшение» и «значительное улучшение».

Комплексная оценка динамики всех изучаемых показателей свидетельствовала о том, что клиническая эффективность проведенных реабилитационных мероприятий составляла: группа 1а — 70,6%; группа 1б — 73,4%; группа 2а — 73,6%; группа 2б — 76,5%; группа 3а — 83,3%; группа 3б — 81,3%; группа 4а — 94,4% и группа 4б — 93,3%, при этом показатели эффективности наиболее низкими были в 1а и 1б группах, что статистически значимо отличалось от 2а и 2б ($p \leq 0,00004$), 3а, 3б, 4а и 4б ($p \leq 0,000001$) групп, но статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. При этом с незначительным улучшением было выявлено по 3 пациента в группах 3а (16,7%) и 3б (18,7%) и по 1 пациенту в группах 4а (5,6%) и 4б (6,7%). Также были пациенты в группах 1а (17,7%), 1б (13,3%), 2а (21,1%) и 2б (17,6%), у которых было получено «незначительное улучшение», а у части пациентов не было выявлено перемен (11,7; 13,3; 5,3; 5,9%) соответственно. Ухудшения не было выявлено ни в одной из групп.

Результаты и обсуждение

Достоверный регресс абдоминальной боли, нарушений кишечной моторики и других симптомов заболеваний произошел во всех группах. Менее выраженную динамику по всем показателям в группах 1а и 1б можно объяснить скудностью факторов физиотерапии в этом комплексе реабилитации. Достоверные изменения в клинической картине в группах 2а и 2б можно связать с дополнительным применением амплипульстерапии, способной вызывать в нервных волокнах образование биологически активных веществ, которые обладают нейромодуляторными свойствами. Они способны как подавлять боль, так и стимулировать трофические функции. При этом более динамично изменялась как клиническая картина, так и НАРО при СРК в группах 3а, 3б, 4а и 4б в связи с дополнительным назначением в этих группах КВЧ-терапии, оказывающей выраженное седативное и вегетокорректирующее действие. Можно предполагать близкую связь соматических и психоэмоциональных нарушений при СРК, а также возможность миллиметровой терапии оказывать модулирующее действие на функционирование иммунной системы. При этом 4-й комплекс терапии оказал достоверно более выраженный эффект ($p < 0,05$) у пациентов с СРК по сравнению с остальными группами. При сравнении исходных данных и заключительных в основных группах 4а и 4б улучшение произошло в 1,5 раза и приблизилось к таковому у здоровых людей. Это можно связать с более полноценным и разнонаправленным комплексом терапии, охватывающим все звенья патогенеза заболевания. Оно оказывает как симптоматическое действие (СМТ-терапия, минераль-

ная вода), так и вегетокорректирующее, седативное, иммуностимулирующее (КВЧ-терапия), восстанавливающее микробиоценоз кишечника (КВЧ-терапия, аципол) действие.

Таким образом, включение СМТ- и КВЧ-терапии в комплекс реабилитационных мероприятий пациентов с клиническими признаками СРК, который назначался с учетом типа функциональных нарушений, благоприятно влияет на клинико-лабораторные показатели в виде купирования и снижения интенсивности всех жалоб и симптомов, а также нормализации и улучшения лабораторно-инструментальных показателей функционального состояния пациентов, на фоне повышения адаптационного потенциала обеспечивает получение высокого клинического эффекта (при запорах — 94,4%; при диареях — 93,3%) проводимых мероприятий.

Литература

- Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 2: 92–101.
- Полузктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 3: 89–96.
- Данилов Д. С., Морозова В. Д., Коробкова И. Г., Лукьянова Т. В. Синдром раздраженного кишечника в практике психиатра (проблема нозологической самостоятельности) и возможность его лечения антидепрессантами (на примере эффективности пароксетина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 2: 46–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2413.
- Нетребенко О. К., Украинцев С. Е. Младенческие колики и синдром раздраженного кишечника: общие истоки или последовательный переход? *Педиатрия*. 2018; 97(2): 193–199.
- Филиппова О. Л., Стаценко Е. В., Бикбава Г. Р., Лабузина Н. С., Сазонова Е. И. Синдром раздраженного кишечника. Возможности физиотерапии. *Санаторно-курортные организации: менеджмент, маркетинг, экономика, финансы*. 2015; 4: 68–73.
- Гусакова Е. В. Физические факторы в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Физиотерапевт*. 2005; 12: 4–9.
- Разумов А. Н., Бобровницкий И. П. Восстановительная медицина: 15 лет новейшей истории — этапы и направления развития. *Вестник восстановительной медицины*. 2008; 3: 7–13.
- Щеголева С. Ф., Поддубная О. А., Белобородова Э. И., Рехтина С. Д. Магнитотерапия в комплексном лечении больных хроническим описторхозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 3: 121–127.
- Лукомский И. В., Сикорская И. С., Улащик В. С. Физиотерапия. Лечебная физкультура. Массаж. Минск: Выш. шк.; 2010: 384.
- Чиж А. Г., Осадчук М. А., Исламова Е. А. Эффективность применения лазеротерапии в лечении больных синдромом раздраженного кишечника. *Успехи современного естествознания*. 2003; 10: 106.
- Выгоднер Е. Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. М.: Медицина; 1987: 304.
- Никитин И. Г., Байкова И. Е., Гогова Л. М., Вольнкина В. М., Саркисян К. Н. Синдром раздраженного кишечника: клинико-диагностические особенности. *РМЖ*. 2016; 26: 1805–1810.

13. Теппоне М. Крайне высокочастотная (КВЧ) пунктура. М.: Логос; 1997: 310.
14. Маев И. В., Черёмушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. М.: Форте-принт; 2012: 52.
15. Рапопорт С. И., Фролов В. А., Хетегуров Л. Г. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицинское информационное агентство; 2012: 72.
16. Ордынская Т. А., Поручиков П. В., Ордынский В. Ф. Волновая терапия. М.: Эксмо; 2008: 12, 496.
17. Разумов А. Н., Оранский И. Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной медицине. М.: Медицина; 2004: 296.
18. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. Леонова В. П. М.: Практическая Медицина; 2011: 480.
19. Гаркави Л. Х., Квакуина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедис; 1998: 28.
10. Chij A. G., Osadchuk M. A., Islamova E. A. The effectiveness of laser therapy in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Uspebi sovremennoy estestvoznaniya = Success of modern natural science*. 2003; 10: 106. (In Russ).
11. Vigodner E. B. Physical factors in gastroenterology. Moscow: Medicina, 1987: 304. (In Russ).
12. Nikitin I. G., Baikova I. E., Gogova L. M., Volynkina V. M., Sarkisyan K. N. Irritable bowel syndrome: clinical and diagnostic features. *RMJ = RMJ*. 2016; 26: 1805–1810. (In Russ).
13. Teppone M. Extremely high frequency (EHF) puncture. Moscow: Logos; 1997: 310. (In Russ).
14. Maev I. V., Cheremushkin S. V. Irritable bowel syndrome. Moscow: Forte-print; 2012: 52. (In Russ).
15. Rapoport S. I., Frolov V. A., Hetegurov L. G. Chronobiology and chronomedicine. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2012: 72. (In Russ).
16. Ordinskaya T. A., Poruchikov P. V., Ordinskii V. F. Wave therapy. Moscow: Eksmo; 2008; 12: 496. (In Russ).
17. Razumov A. N., Oranskii I. E. Natural curative factors and biological rhythms in rehabilitation medicine. Moscow: Medicina; 2004: 296. (In Russ).
18. Lang T. A., Sesik M. How to report statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers / transl. from Eng. edited by Leonov V. P. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2011: 480. (In Russ).
19. Garkavi L. H., Kvakina E. B., Kuzmenko T. S. Antistress reactions and activation therapy. Moscow: Imedis; 1998: 28. (In Russ).

References

1. Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Baranskaya E. K. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association, the association of Russian coloproctologists in the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 2: 92–101. (In Russ).
2. Poluektova E. A., Kuchumova S. Yu., Shifrin O. S., Sheptulin A. A., Ivashkin V. T. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and the ways of its correction. *Ros. zhurn. Gastroenterol., gepatol., koloproktol. = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 3: 89–96. (In Russ).
3. Danilov D. S., Morozov D. V., Korobkova I. G., Luk'yanova T. V. Irritable bowel Syndrome in the practice of a psychiatrist (the problem of the nosological independence) and the possibility of its treatment with antidepressants (for example, the effectiveness of paroxetine). *Neurologiya, neiropsixiatriya, psibosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013; 2: 46–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2413. (In Russ).
4. Nettebenko O. K., Ukrainsev S. E. Infant colic and irritable bowel syndrome: common sources or sequential transition? *Pediatriya = Pediatrics*. 2018; 97(2): 193–199. (In Russ).
5. Filippova O. L., Statsenko E. V., Bikhavova G. R., Labuzina N. S., Sazonova E. I. Irritable bowel syndrome. Possibilities of physiotherapy. *Sanatorno-kurortnye organizatsii: menedjment, marketing, ekonomika, finansi = Sanatorium and resort organizations: management, marketing, economics, finance*. 2015; 4: 68–73. (In Russ).
6. Gusakova E. V. Physical factors in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Fizioterapevt = Physiotherapist*. 2005; 12: 4–9. (In Russ).
7. Razumov A. N., Bobrovitsky I. P. Rehabilitation medicine: 15 years of recent history — the stages and directions of development. *Vestnik vosstanovitel'noy medicine = Bulletin of regenerative medicine*. 2008; 3: 7–13. (In Russ).
8. Schegolev S. F., Poddubnaya O. A., Beloborodova E. I., Rentina S. D. Magnetotherapy in the complex treatment of patients with chronic opisthorchiasis. *Byulleten sibirskoi medicine = Bulletin of Siberian medicine*. 2009; 3: 121–127. (In Russ).
9. Lukomsky I. V., Sikorska S. I., Ulashchik V. S. Physiotherapy. Therapeutic exercise. Massag. Minsk: Visa school; 2010: 384. (In Russ).

Поступила 15.01.2018
Received January 15.2018

Сведения об авторах

Привалова Наталья Ивановна*, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: natt1954@ya.ru.

Поддубная Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства.
E-mail: poddubnay_ol@mail.ru.

Information about the authors

Privalova Natalya I.*, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy with the Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University.
E-mail: natt1954@ya.ru.

Poddubnaya Olga A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medical Biological Agency.
E-mail: poddubnay_ol@mail.ru.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>
УДК 616.127-005.8



ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ МАКРОФАГОВ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. Э. Гомбожапова^{1, 2*}, Ю. В. Роговская^{1, 2}, М. С. Ребенкова^{1, 2}, Ю. Г. Кжышковская², В. В. Рябов^{1, 2, 3}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Национальный исследовательский Томский государственный университет,
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

³ Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Регенерация миокарда является одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца. Макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную. К настоящему времени результаты экспериментальных работ по изучению фенотипической гетерогенности сердечных макрофагов пока не нашли своего отражения в клинических исследованиях.

Цель настоящего исследования: изучить фенотипическую гетерогенность сердечных макрофагов в процессе постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной с фатальным инфарктом миокарда I типа. Помимо патогистологического анализа был проведен иммуногистохимический анализ макрофагальной инфильтрации. В качестве биомаркера клеток общей макрофагальной линии мы использовали CD68. CD163, CD206 и стабиллин-1 были использованы как биомаркеры M2 клеток. Группу контроля составили 9 погибших пациентов, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Степень интенсивности макрофагальной инфильтрации увеличивалась в фазу регенерации. Нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, продемонстрирована фенотипическая гетерогенность M2-клеток. Выявлено наличие сильной положительной корреляции между числом CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагов и сроками ИМ.

Заключение. Результаты нашей работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов, механизмов активации и поляризации для последующей разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях данных клеток, в клиническую практику.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, макрофаги, сердечная недостаточность, биомаркеры

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268

Для цитирования: Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В. Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 70–76. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>

PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF CARDIAC MACROPHAGES DURING WOUND HEALING FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION: PERSPECTIVES IN CLINICAL RESEARCH

A. E. Gombozhapova^{1, 2*}, Yu. V. Rogovskaya^{1, 2}, M. S. Rebenkova^{1, 2}, J. G. Kzhyshkowska², V. V. Ryabov^{1, 2, 3}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

²National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

³Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 6340500, Russian Federation

Purpose. Myocardial regeneration is one of the most ambitious goals in prevention of adverse cardiac remodeling. Macrophages play a key role in transition from inflammatory to regenerative phase during wound healing following myocardial infarction (MI). We have accumulated data on macrophage properties *ex vivo* and in cell culture. However, there is no clear information about phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages in patients with MI. The purpose of the project was to assess cardiac macrophage infiltration during wound healing following myocardial infarction in clinical settings taking into consideration experimental knowledge.

Material and Methods. The study included 41 patients with fatal MI type 1. In addition to routine analysis, macrophages infiltration was assessed by immunohistochemistry. We used CD68 as a marker for the cells of the macrophage lineage, while CD163, CD206, and stabilin-1 were considered as M2 macrophage biomarkers. Nine patients who died from non-cardiovascular causes comprised the control group.

Results. The intensity of cardiac macrophage infiltration was higher during the regenerative phase than during the inflammatory phase. Results of immunohistochemical analysis demonstrated the presence of phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages in patients with MI. We noticed that numbers of CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺, and stabilin-1⁺ macrophages depended on MI phase.

Conclusion. Our study supports prospects for implementation of macrophage phenotyping in clinic practice. Improved understanding of phenotypic heterogeneity might become the basis of a method to predict adverse cardiac remodeling and the first step in developing myocardial regeneration target therapy.

Keywords: myocardial infarction, cardiac remodeling, heart failure, macrophages, biomarkers

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 16-04-01268

For citation: Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Kzhyshkowska J. G., Ryabov V. V. Phenotypic Heterogeneity of Cardiac Macrophages during Wound Healing Following Myocardial Infarction: Perspectives in Clinical Research. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 70–76. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>

Введение

Применение современных методик лечения инфаркта миокарда (ИМ) привело не только к снижению смертности, но и к увеличению числа больных с сердечной недостаточностью (СН). Регенерация миокарда стала одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца [1, 2].

Макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную [3, 4]. Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на острую ишемию [3]. Провоспалительные M1 макрофаги преобладали в ранней фазе постинфарктного ремоделирования сердца (с 1-го по 4-й день ИМ), в то время как противовоспалительные M2 макрофаги преобладали в течение фазы разрешения воспаления (с 4-го по 10-й день ИМ).

Данные последних исследований продемонстрировали наличие множества фенотипов тканевых макрофагов при той или иной патологии [5, 6]. Биомаркеры позволяют более детально охарактеризовать ту или иную субпо-

пуляцию клеток и предоставляют основу для внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику [7, 8].

Изменения, происходящие в миокарде в ответ на острую ишемию, имеют свою закономерную динамику. Она отражается в клиническом течении инфаркта, данных лабораторных, инструментальных и рутинных гистологических методов исследования. Тем не менее новые методы диагностики позволяют получить дополнительные знания о процессах, протекающих в инфарктированном миокарде. Вместе с тем к настоящему времени результаты экспериментальных исследований по изучению фенотипической гетерогенности сердечных макрофагов пока не нашли своего отражения в клинических. Одной из сложностей является отсутствие возможности проведения эндомиокардиальной биопсии у пациентов с ИМ. Нами предложен протокол по изучению фенотипов сердечных макрофагов у больных фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического анализа с использованием биомаркеров данных клеток. Цель настоящего исследования: изучить фенотипическую гетерогенность сердечных макрофагов в процессе постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (г. Томск), протокол № 128 от 23.12.2014.

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от ИМ I типа в 2013–2014 гг. Критериями исключения являлись ИМ II–V типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти пациента.

Аутопсия проводилась на базе патологоанатомического отделения. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего исследования. В каждом случае проводился забор от трех до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено по двадцать срезов. Срезы фиксировались на стеклах с полилизинным покрытием.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на универсальном исследовательском микроскопе. Локализация и давность ИМ определялась рутинным гистопатологическим анализом. Пациенты были разделены по группам в зависимости от давности ИМ: 1-я группа — умершие в течение первых суток ИМ; 2-я — умершие в течение 24–72 часов; 3-я группа — умершие на 4–10-е сутки; и 4-я группа — на 11–21-е сутки. Группу контроля составили 9 человек, погибших от травм, несовместимых с жизнью и не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Помимо гистопатологического исследования, проводилась иммуногистохимическая оценка макрофагальной

инфильтрации. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, в качестве классических маркеров M2 макрофагов — CD163 и CD206, а в качестве дополнительного маркера M2 макрофагов — стабиллин-1. Мы применяли систему визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine). Количественный анализ проводился двумя независимыми исследователями. Количество CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагов было подсчитано в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и зоне, отдаленной от ИМ. Каждая область оценивалась в 20 случайных полях зрения (микрофотографии $\times 630$).

Обработка данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для статистического анализа использовался метод Крускала — Уоллиса, корреляционный анализ по Спирмену. Обсуждались результаты со статистической значимостью различий при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты иммуногистохимического анализа представлены в таблице.

В инфарктной зоне интенсивность CD68⁺, стабиллин-1⁺, CD163⁺, CD206⁺ макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации (рис. 1). Количество CD68⁺ ($p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,01$) и стабиллин-1⁺ ($p_{1-3}=0,009$; $p_{2-3}=0,001$) макрофагов в зоне инфаркта значительно возрастало и достигало пика в регенераторную фазу (с 4-го по 10-й день ИМ). Количество CD163⁺ ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,007$) и CD206⁺ ($p_{1-4}=0,003$; $p_{2-4}=0,003$) макрофагов в зоне инфаркта возрастало в регенераторную фазу и продолжало увеличиваться на 11–21-е сутки. Таким образом, на более поздних сроках ИМ содержание CD68⁺,

Таблица

Имуногистохимический анализ сердечных макрофагов у пациентов с ИМ

Показатели	1-я группа n=13	2-я группа n=11	3-я группа n=9	4-я группа n=8	Группа контроля n=9
CD68 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	54,0 (50,0; 109,0)	65,5 (59,0; 175,0)	441 (111; 761,0) ^{††}	409,0 (334,5; 579,5) ^{§§}	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	174,0 (42,0; 233,0) ^{††}	186,5 (82,0; 267,5) ^{§§}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	85,0 (34,0; 285,0)	49,5 (23,5; 145,0)	846 (545,0; 1282,0) ^{††}	916,0 (572,0; 1504,0) ^{§§}	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	21,0 (14,0; 43,0)	9,0 (8,0; 18,0)	45,0 (12; 108,0)	249 (240,0; 505,0) ^{§§}	24,0 (17,0; 21,0)
CD68 ⁺ макрофаги в перинфарктной зоне	44,0 (31,0; 71,0)	87,0 (48,0; 109) [*]	176 (85,0; 256,0) ^{††}	144,5 (83,5; 207,0)	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в перинфарктной зоне	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0) [*]	39,0 (1,0; 78,0) [†]	40,5 (1,0; 71,0) ^{§§}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в перинфарктной зоне	51,0 (47,0; 66,0)	73,0 (44,5; 135,5)	135,0 (82,0; 204,0) [†]	163,0 (72,0; 265,0) [§]	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в перинфарктной зоне	12,0 (10,5; 29,0)	19,0 (3,0; 51,0)	46,0 (45,0; 55,0) [†]	36 (16,0; 37,0)	24,0 (17,0; 21,0)
CD68 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	37,0 (31,0; 62,0)	51,0 (39,0; 85,0)	118,0 (61,0; 169,0) [†]	92,5 (57,0; 107,0)	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,04)	10,0 (0,0; 21,0) [†]	0,5 (0,0; 13,0)	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	60,0 (42,5; 85,5)	52,0 (31,0; 87,0)	73,0 (59,0; 142,0)	77,5 (46,0; 107,0)	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	15,0 (5,0; 36,0)	14,0 (4,0; 27,0)	7,0 (4,0; 13,0)	16 (14,0; 16,0)	24,0 (17,0; 21,0)

Примечание: * $p < 0,05$ — различие между 1-й и 2-й группой; † $p < 0,05$ — различие между 1-й и 3-й группой; § $p < 0,05$ — различие между 1-й и 4-й группой; †† $p < 0,05$ — различие между 2-й и 3-й группой; ††† $p < 0,05$ — различие между 2-й и 4-й группой; ** $p < 0,05$ — различие между группой контроля и остальными группами. Для проведения попарных сравнений использовались множественные сравнения в критерии Крускала — Уоллиса.

стабилин-1⁺, CD206⁺ и CD163⁺ макрофагов по-прежнему оставалось высоким. В группе контроля количество CD68⁺ ($p<0,001$) и CD163⁺ ($p<0,001$) макрофагов было ниже, чем в инфарктной зоне, в том числе и на ранних сроках заболевания. При этом в течение фазы воспаления количество стабилин-1⁺ клеток в зоне инфаркта было ниже, чем в группе контроля ($p_{1-5}=0,01$; $p_{2-5}=0,007$). В ранние сроки инфаркта содержание CD206⁺ макрофагов не отличалось от такового в группе контроля и становилось выше на поздних сроках ($p_{4-5}=0,003$).

В периинфарктной зоне количество CD68⁺ макрофагов начинало увеличиваться в воспалительную фазу (24–72 часа от начала ИМ; $p_{1-2}=0,024$), достигало пика с 4-го по 10-й день ИМ ($p_{1-3}=0,009$). В то время как содержание стабилин-1⁺, CD206⁺ и CD163⁺ макрофагов в периинфарктной области оставалось неизменным в течение фазы воспаления и увеличивалось в регенераторную фазу (стабилин-1: $p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$; CD206: $p_{1-3}=0,04$; CD163: $p_{1-3}=0,03$). Как и в зоне инфаркта, на более поздних сроках ИМ, содержание CD68⁺, стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов значительно не изменялось. В группе контроля содержание CD68⁺ ($p<0,001$) и CD163⁺ ($p=0,0004$) макрофагов было ниже, чем в периинфарктной зоне, в том числе и на ранних сроках заболевания. Аналогично с инфарктной зоной, в течение фазы воспаления количество стабилин-1⁺ клеток в периинфарктной области было ниже, чем в группе контроля ($p_{1-5}=0,003$; $p_{2-5}=0,001$). Содержание CD206⁺ макрофагов в данной области не отличалось от группы контроля.

Помимо изменений в зоне инфаркта и периинфарктной зоне, в участках, отдаленных от инфаркта, также наблюдалось увеличение количества CD68⁺ ($p_{1-3}=0,04$) и стабилин-1⁺ ($p_{2-5}=0,038$) макрофагов на 4–10-й день те-

чения заболевания. В зоне, отдаленной от инфаркта, количество CD68⁺ ($p_{1-5}=0,004$) и CD163⁺ ($p_{1-5}=0,04$) клеток было выше, чем в группе контроля, в то время как число стабилин-1⁺ макрофагов ($p_{1-5}=0,005$) было меньшим, чем в контрольной группе.

Анализ интенсивности макрофагальной инфильтрации показал (рис. 2), что в зоне инфаркта в течение первых суток ($p<0,001$), а также в фазе регенерации ($p<0,001$) преобладающей субпопуляцией являлись CD163⁺ макрофаги. Различия в интенсивности макрофагальной инфильтрации сохранялись и в периинфарктной зоне ($p<0,0010$ до $p=0,005$), однако здесь преобладание CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов варьировало в разные сроки инфаркта. В зонах, отдаленных от инфаркта, начиная с четвертых суток ($p=0,004$), превалировало количество CD68⁺ клеток. Стабилин-1⁺ клетки отсутствовали на ранних сроках ИМ и представляли наиболее малочисленную субпопуляцию макрофагов.

Выявлена взаимосвязь количества CD68⁺, стабилин-1⁺, CD206⁺, CD163⁺ макрофагов и давности ИМ. Количество CD68⁺ макрофагов коррелировало со сроками ИМ следующим образом. Сильная положительная связь обнаружена в зоне инфаркта ($R=0,67$; $p=0,001$) и умеренная положительная связь — в периинфарктной области ($R=0,55$; $p<0,001$). Похожая взаимосвязь наблюдалась и в динамике стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов (стабилин-1: для зоны инфаркта $R=0,6$, $p<0,001$, для периинфарктной зоны $R=0,42$, $p=0,007$; CD163: для зоны инфаркта $R=0,58$, $p=0,0003$, для периинфарктной зоны $R=0,58$, $p=0,0004$). Количество CD206⁺ макрофагов коррелировало со сроками ИМ лишь в зоне инфаркта ($R=0,4$, $p=0,02$).

Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в мио-

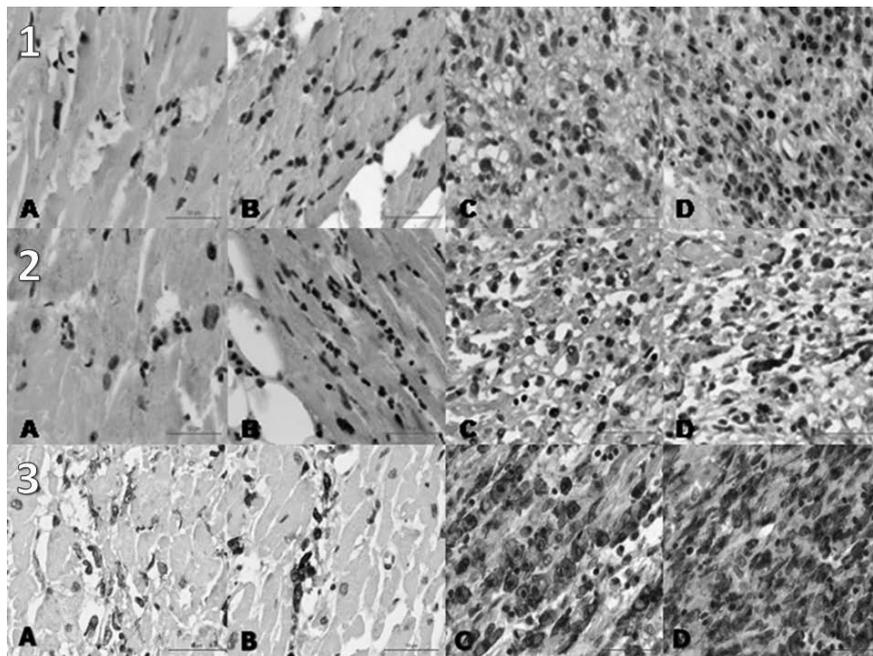


Рис. 1. Динамика сердечных CD68⁺, стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов в зоне инфаркта миокарда, иммуногистохимия, scale-bar 50μm. 1 — CD68⁺ макрофаги; 2 — стабилин-1⁺ макрофаги; 3 — CD163⁺ макрофаги. А — 1-я группа ($n=13$), В — 2-я группа ($n=11$), С — 3-я группа ($n=9$), D — 4-я группа ($n=8$)

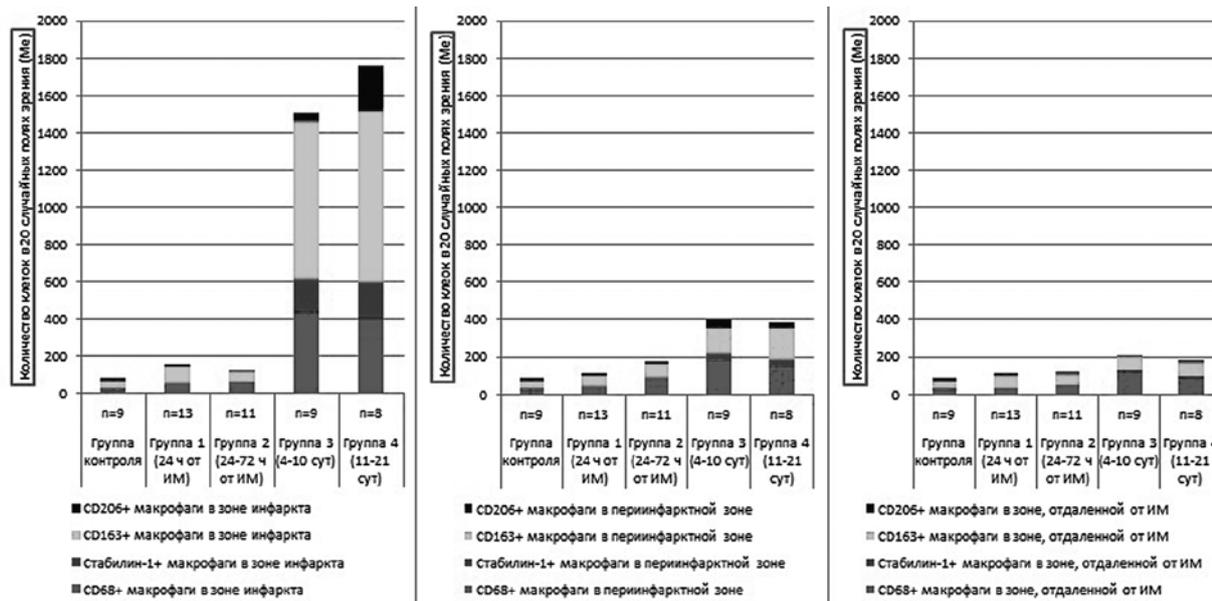


Рис. 2. Интенсивность макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта

карде в ответ на ишемию [3]. В результате нашей работы мы подтвердили бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Эта реакция напоминала таковую у мышей, однако не была идентичной. Различие заключалось в выраженной и продолжительной CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагальной инфильтрации на протяжении позднего срока ИМ. Данный факт может быть результатом различий между экспериментальной моделью, полученной на животных, и исследованием, проведенным на клиническом материале. Однако нельзя исключить возможность того, что подобный ответ был вызван другими факторами, такими как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, сопутствующая патология.

Известно, что M2 макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации [9]. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к неконтролируемой активации M2 макрофагов и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Возможно, в нашем исследовании мы наблюдали неблагоприятный «сценарий» чрезмерной активации M2 макрофагов на поздних сроках ИМ. Кроме того, количество CD68⁺, CD163⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагов увеличивалось не только в инфарктной и перинфарктной зоне, но в участках, отдаленных от инфаркта, что свидетельствует о вовлечении всего миокарда в ответ на острую ишемию.

В настоящем исследовании мы наблюдали схожую динамику стабиллин-1⁺, CD163⁺ и CD206⁺ макрофагов — увеличение их содержания в регенераторную фазу, что говорит об их принадлежности к макрофагам M2 типа [9]. Однако при этом во всех группах и зонах в количественном плане преобладали CD163⁺ клетки, что позволяет нам сделать вывод о гетерогенности M2 макрофагов — наличии их различных субпопуляций. Наличие стаби-

лин-1⁺ макрофагов в группе контроля, их отсутствие в первые сутки инфаркта и появление на более поздних сроках, вероятно, отражает различия в функциях, механизмах активации и поляризации M2 клеток.

В ходе нашего исследования мы использовали антитела к стабиллину-1, который является одним из широко изучаемых маркеров M2 макрофагов [10–13]. Однако исследования, посвященные роли стабиллин-1⁺ клеток в сердечно-сосудистой патологии, немногочисленны [14–16]. В настоящей работе мы впервые изучили экспрессию стабиллина-1 в процессе постинфарктной регенерации миокарда. Мы показали наличие положительной связи между количеством стабиллин-1⁺ макрофагов в зоне инфаркта и гистологической характеристикой сроков ИМ, а именно, появлением и формированием грануляционной ткани, что является морфологической основой постинфарктного ремоделирования сердца [17]. Возможно, полученные результаты отражают данные клинических исследований, в которых развитие прогрессирующей дилатации камер сердца и систолической дисфункции наблюдалось в течение первых трех дней ИМ, в то время как улучшение функции левого желудочка наступало на поздних сроках инфаркта [18].

Заключение

Мы впервые оценили динамику сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические. нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда и продемонстрирована их фенотипическая гетерогенность. Результаты нашей работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов и механизмов активации для последующей разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях данных клеток, в клиническую практику.

Литература

- Snyder R. J., Lantis J., Kirsner R. S., Shah V., Molyneaux M., Carter M. J. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(4): 613–629. DOI: 10.1111/wrr.12444.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Yu., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S. V., Karpov R. S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24(1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Nahrendorf M., Swirski F. K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J. L., Libby P., Weissleder R., Pittet M. J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007; 204(12): 3037–3047. DOI: 10.1084/jem.20070885.
- Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Иванюк Е. Э., Кжышкowska Ю. Г., Карпов Р. С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология.* 2016; 37: 305–312. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
- Troidl C., Mollmann H., Nef H., Masseli F., Voss S., Szardien S., Willmer M., Rolf A., Rixe J., Troidl K., Kostin S., Hamm C., Elsäßer A. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13: 3485–3496. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00707.x.
- Xue J., Schmidt S. V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., De Nardo D., Gohel T. D., Emde M., Schmidleithner L., Ganesan H., Nino-Castro A., Mallmann M. R., Labzin L., Theis H., Kraut M., Beyer M., Latz E., Freeman T. C., Ulas T., Schultze J. L. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity.* 2014; 40(2): 274–288. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006.
- Ginhoux F., Schultze J. L., Murray P. J., Ochando J., Biswas S. K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 34–40. DOI: 10.1038/ni.3324.
- Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology.* 2012; 217: 476–482. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008.
- Nahrendorf M., Swirski F. K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res.* 2013; 112(12): 1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
- Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10: 635–649.
- Mitrofanova I., Zavyalova M., Telegina N., Buldakov M., Riabov V., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast cancer parenchyma negatively correlate with lymphatic metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Immunobiology.* 2017; 222: 101–109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.001.
- McCurdy S. M., Dai Q., Zhang J., Zamilpa R., Ramirez T. A., Dayah T., Nguyen N., Jin Y. F., Bradshaw A. D., Lindsey M. L. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301: 497–505. DOI: 10.1152/ajpheart.01070.2010.
- Riabov V., Yin S., Song B., Avdic A., Schledzewski K., Ovsy I., Gratchev A., Llopis Verdiell M., Sticht C., Schmuttmaier C., Schönhaber H., Weiss C., Fields A. P., Simon-Keller K., Pfister F., Berlit S., Marx A., Arnold B., Goerdts S., Kzhyshkowska J. Stabilin-1 is expressed in human breast cancer and supports tumor growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
- Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
- Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
- Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Шурупов В. С., Кжышкowska Ю. Г., Рябов В. В. Стабилилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 100–103.
- Potapov E., Wassilew K., Krabatsch T., Dandel M., Song B., Mickleley A., Schmuttmaier C., Gratchev A., Hetzer R., Kzhyshkowska J. Association of alternatively activated macrophages with unbalanced immune reactions and fibrosis in myocardium of dilative cardiomyopathy patients with left ventricular assist device implantation. *Eur. Heart J.* 2013, abstract: p4198. DOI: 10.1093/eurheartj/eh309.P4198.
- Керчева М. А., Рябова Т. Р., Рябов В. В., Карпов Р. С. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 43–47.

References

- Snyder R. J., Lantis J., Kirsner R. S., Shah V., Molyneaux M., Carter M. J. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(4): 613–629. DOI: 10.1111/wrr.12444.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Yu., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S. V., Karpov R. S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24(1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Nahrendorf M., Swirski F. K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J. L., Libby P., Weissleder R., Pittet M. J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007; 204(12): 3037–3047. DOI: 10.1084/jem.20070885.
- Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Y. V., Ivanyuk E. E., Kzhyshkowska J. G., Karpov R. S. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya.* 2016; 37: 305–312 (In Russ). DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
- Troidl C., Mollmann H., Nef H., Masseli F., Voss S., Szardien S., Willmer M., Rolf A., Rixe J., Troidl K., Kostin S., Hamm C., Elsäßer A. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13: 3485–3496. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00707.x.
- Xue J., Schmidt S. V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., De Nardo D., Gohel T. D., Emde M., Schmidleithner L., Ganesan H., Nino-Castro A., Mallmann M. R., Labzin L., Theis H., Kraut M., Beyer M., Latz E., Freeman T. C., Ulas T., Schultze J. L. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity.* 2014; 40(2): 274–288. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006.
- Ginhoux F., Schultze J. L., Murray P. J., Ochando J., Biswas S. K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 34–40. DOI: 10.1038/ni.3324.
- Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology.* 2012; 217: 476–482. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008.
- Nahrendorf M., Swirski F. K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res.* 2013; 112(12): 1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
- Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10: 635–649.
- Mitrofanova I., Zavyalova M., Telegina N., Buldakov M., Riabov V., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast cancer parenchyma negatively correlate with lymphatic metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Immunobiology.* 2017; 222: 101–109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.001.
- McCurdy S. M., Dai Q., Zhang J., Zamilpa R., Ramirez T. A., Dayah T., Nguyen N., Jin Y. F., Bradshaw A. D., Lindsey M. L. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301: 497–505. DOI: 10.1152/ajpheart.01070.2010.
- Riabov V., Yin S., Song B., Avdic A., Schledzewski K., Ovsy I., Gratchev A., Llopis Verdiell M., Sticht C., Schmuttmaier C., Schönhaber H., Weiss C., Fields A. P., Simon-Keller K., Pfister F., Berlit S., Marx A., Arnold B., Goerdts S., Kzhyshkowska J. Stabilin-1 is expressed in human breast cancer and supports tumor growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
- Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
- Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
- Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Шурупов В. С., Кжышкowska Ю. Г., Рябов В. В. Стабилилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 100–103.

- growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget*. 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
14. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal*. 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
 15. Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
 16. Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Shurupov V. S., Kzhyshkowska Yu. G., Ryabov V. V. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016;31(2):100–103 (In Russ).
 17. Potapov E., Wassilew K., Krabatsch T., Dandel M., Song B., Mickleley A., Schmuttermaier C., Gratchev A., Hetzer R., Kzhyshkowska J. Association of alternatively activated macrophages with unbalanced immune reactions and fibrosis in myocardium of dilatative cardiomyopathy patients with left ventricular assist device implantation. *Eur. Heart J.* 2013, abstract: p4198. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz309.P4198.
 18. Kercheva M. A., Ryabova T. R., Ryabov V. V., Karpov R. S. Dynamics in parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior STEMI. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016; 31(2):43–47 (In Russ).

Поступила 12.04.2018

Received April 12.2018

Информация о вкладе авторов

- Гомбожапова А. Э. — разработка концепции и дизайна исследования; проведение иммуногистохимического исследования; анализ и интерпретация данных.
- Роговская Ю. В. — разработка концепции и дизайна исследования; проведение гистопатологического исследования; анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания.
- Ребенкова М. С. — проведение иммуногистохимического исследования; анализ и интерпретация данных.
- Кжышкowska Ю. Г. — разработка концепции исследования; окончательное утверждение рукописи для публикации.
- Рябов В. В. — разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Гомбожапова Александра Энхэевна*, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.
E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.
E-mail: mynga@sibmail.com.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Научно-исследовательского института кардиологии, Томский националь-

ный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Кжышкowska Юлия Георгиевна, д-р биол. наук, профессор; заведующая отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Мангейм, Гейдельбергский университет; руководитель Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Gombozhapova Aleksandra E.*, Junior Research Worker of Emergency Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Research Worker of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Rogovskaya Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Chief of Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University.
E-mail: pathan@cardio-tomsk.ru.

Rebenkova Maria S., Junior Research Worker of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Research Worker of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.
E-mail: mariambf@mail.ru.

Kzhyshkowska Julia G., Dr. Sci. (Biol.), Professor, the Head of the Department of Innate Immunity and Tolerance at the Institute for Transfusion and Clinical Immunology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg; the Head of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.
E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Ryabov Vyacheslav V., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Officer, Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

АНАЛИЗ СВЯЗИ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ *MIR10B* И *MIR21* В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Ю. А. Королева^{1*}, А. А. Зарубин^{1,2}, А. В. Марков¹, А. Н. Казанцев³, О. Л. Барбараш³, М. С. Назаренко^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная р. Ушайки, 10

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Осложнения атеросклероза остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. Во все процессы патогенеза вовлечены микро-РНК — короткие регуляторные молекулы, экспрессия которых регулируется метилированием ДНК. Известно, что метилирование и/или экспрессия генов *MIR10B* и *MIR21* варьируют в клетках пораженных атеросклерозом тканей артерий, но данные об изменении уровня метилирования этих генов в лейкоцитах крови и его связи с факторами риска атеросклероза отсутствуют.

Цель работы: оценить связь уровня метилирования в генах *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови с факторами риска и патогенетически значимыми признаками атеросклероза сонных артерий.

Материал и методы. ДНК для исследования выделена из лейкоцитов крови 122 больных клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий, а также лейкоцитов крови 135 индивидов контрольной группы. Уровень метилирования ДНК проанализирован методом бисульфитного пиросеквенирования.

Результаты и обсуждение. В лейкоцитах больных атеросклерозом уровень метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* выше, чем в лейкоцитах контрольной группы. У пациентов с атеросклерозом сонных артерий в лейкоцитах выявлена связь уровня метилирования промотора гена *MIR21* с сахарным диабетом 2-го типа и уровнем холестерина в сыворотке, а кодирующего региона гена *MIR10B* — с курением.

Выводы. Уровень метилирования ДНК в области генов *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови ассоциирован с риском развития клинически выраженного атеросклероза сонных артерий.

Ключевые слова: *MIR10B*, *MIR21*, атеросклероз, метилирование ДНК, микро-РНК

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10150)

Для цитирования: Королева Ю. А., Зарубин А. А., Марков А. В., Казанцев А. Н., Барбараш О. Л., Назаренко М. С. Анализ связи уровня метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 77–82. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82>

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE METHYLATION LEVELS OF *MIR10B* AND *MIR21* GENES IN BLOOD LEUKOCYTES WITH ADVANCED CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Iu. A. Koroleva^{1*}, A. A. Zarubin^{1,2}, A. V. Markov¹, A. N. Kazancev³, O. L. Barbarash³, M. S. Nazarenko^{1,2,3}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 10, Nab. Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy bulv., Kemerovo, 650000, Russian Federation

Complications of atherosclerosis remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide. MiRNAs are short regulatory molecules that are involved in all processes of pathogenesis. Expression of miRNAs is regulated by DNA methylation. Methylation and/or expression of *MIR10B* and *MIR21* genes are known to vary in atherosclerotic tissues of the arteries, but there is no data about the changes in the methylation levels of these genes in blood leukocytes and their association with atherosclerosis risk factors.

Objective. To evaluate the association of methylation levels of *MIR10B* and *MIR21* genes in the blood leukocytes with risk factors and pathogenetically significant traits of carotid atherosclerosis.

Material and Methods. DNA for the study was extracted from the samples of blood leukocytes of 122 patients with advanced carotid atherosclerosis as well as from blood leukocytes of 135 individuals in the control group. The DNA methylation level was analyzed by bisulfite pyrosequencing.

Results. The methylation level of the *MIR10B* and *MIR21* genes in leukocytes of patients with atherosclerosis is higher than in the leukocytes of the control group. In leukocytes of patients with carotid atherosclerosis the methylation level of the *MIR21* gene promoter was correlated with type 2 diabetes and serum cholesterol level, and the methylation level of the coding region of the *MIR10B* gene was correlated with smoking.

Conclusions. The level of DNA methylation in the regions of *MIR10B* and *MIR21* genes in blood leukocytes is associated with the risk of advanced atherosclerosis of the carotid arteries.

Keywords: *MIR10B*, *MIR21*, atherosclerosis, methylation DNA, miRNA

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the study was supported by the Russian Science Foundation (№ 14-15-00305)

For citation: Koroleva Iu. A., Zarubin A. A., Markov A. V., Kazancev A. N., Barbarash O. L., Nazarenko M. S. Analysis of the Association of the Methylation Levels of *MIR10B* and *MIR21* Genes in Blood Leukocytes with Advanced Carotid Atherosclerosis. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 77–82. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82>

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов является одной из основных проблем современного здравоохранения, поскольку может приводить к таким серьезным осложнениям, как ишемическая болезнь сердца и ишемический инсульт, которые в течение последних 15 лет остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. Чаще всего атеросклероз поражает определенные участки сосудистого русла — коронарные и сонные артерии. Во все процессы и стадии атеросклеротического поражения — от ранней дисфункции эндотелия до механизмов, приводящих к эрозии и разрыву атеросклеротической бляшки, — вовлечены такие биомолекулы, как микро-РНК [1–6].

Микро-РНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК длиной около 22 нуклеотидов [7]. Их экспрессия тканеспецифична и может отличаться в норме и при патологии, что подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями [3, 8]. В тканях человека обнаружено более 2500 микро-РНК, которые потенциально участвуют в регуляции до 60% белок-кодирующих генов [5, 9–11]. В свою очередь, экспрессия генов микро-РНК (обозначаются как *MIR*) также подвергается регуляции, в том числе с помощью такого механизма, как метилирование ДНК. В ходе этого процесса метильная группа присоединяется к цитозину, связанному фосфодиэфирной связью с гуанином. Такие динуклеотиды называют CpG-сайтами [8, 12]. Как правило, избыточное метилирование (гиперметилирование) CpG-сайтов в области гена (преимущественно в промоторном регионе) подавляет транскрипцию и, следовательно, ингибирует экспрессию этого гена, а деметилирование (гипометилирование) способствует усиленной транскрипции [8, 10, 13].

Нарушение уровня метилирования генов часто выявляется при злокачественных новообразованиях, поэтому

метилование генов микро-РНК активно изучается при данных патологических состояниях [8, 10, 11, 14–16], в то время как исследования микро-РНК при атеросклерозе преимущественно посвящены анализу их экспрессии [17–19]. Так, согласно литературным данным, в клетках артерий, пораженных атеросклерозом, значительно усиливается экспрессия *MIR21* [19].

Исследование уровня метилирования гена *MIR10B* проводилось в лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ. Показано, что метилирование *MIR10B* значительно отличается в клетках сосудов, пораженных атеросклерозом, по сравнению с клетками непораженных сосудов [20]. Однако не проводились исследования и отсутствуют литературные данные об уровне метилирования данных генов в лейкоцитах крови пациентов с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий по сравнению с лейкоцитами крови относительно здоровых индивидов. Также отсутствуют литературные данные о связи уровня метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* с факторами риска и признаками атеросклеротического поражения сосудов. Проведение такого анализа представляет значительный исследовательский интерес.

Цель работы: оценить связь уровня метилирования в промоторном и кодирующем регионах гена *MIR10B* и предполагаемом промоторном регионе *MIR21* в лейкоцитах периферической крови с факторами риска и патогенетически значимыми признаками клинически выраженного атеросклероза сонных артерий.

Материал и методы

Выборка больных с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий составила 122 пациента в возрасте от 40 до 83 лет (в среднем 64 года), из них 107 мужчин и 15 женщин. У всех пациентов обнаружен стеноз сонной артерии >70%, в связи с чем им была про-

ведена операция каротидная эндартерэктомия. Также у всех пациентов наблюдалась артериальная гипертензия. Гиперхолестеринемия обнаружена у 91 пациента (74,6%), сахарный диабет 2-го типа выявлен у 36 (29,5%) больных. Факт курения в анамнезе отмечался у 93 (76,23%) пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе выявлено у 55 (45%) пациентов. В данной группе образцы периферической крови были взяты до оперативного вмешательства.

В контрольную группу вошли 135 относительно здоровых индивидов в возрасте от 38 до 84 лет (в среднем 63 года), из них 103 мужчины и 32 женщины. У всех индивидов при ультразвуковом исследовании сонных артерий не было выявлено гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек (толщина КИМ справа — $0,84 \pm 0,20$ мм и слева — $0,88 \pm 0,23$ мм); стеноз правой и/или левой сонной артерии не превышал 40%.

Данное исследование одобрено этическим комитетом, и от всех участников получено письменное информированное согласие. Биологический материал хранился при температуре -80°C до проведения молекулярного анализа.

Молекулярно-генетические методы исследования включали выделение ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови, бисульфитную модификацию ДНК, полимеразную цепную реакцию на участки генов *MIR10B* и *MIR21* и пиросеквенирование этих участков с определением уровня метилирования расположенных в них CpG-сайтов. Выделение ДНК проводилось с использованием стандартного фенол-хлороформного метода с ее последующей бисульфитной конверсией с помощью набора EZ DNA Methylation™ Kit (Zymo Research).

Последовательность праймеров для анализа уровня метилирования отдельных CpG-сайтов в области промотора *MIR10B* взята из публикации Kim Y. S. и соавт. [14], а в области промотора *MIR21* — Adams A. T. и соавт. [15]. Праймеры на кодирующий регион гена *MIR10B* были подобраны в более ранних исследованиях лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ [12, 20].

Уровень метилирования ДНК проанализирован методом пиросеквенирования на приборе PyroMark Q24 (Qiagen) для 4 CpG-сайтов, принадлежащих промоторному региону гена *MIR10B*, 4 CpG-сайтов, принадлежащих кодирующей области гена *MIR10B* и 3 CpG-сайтов, относящихся к промоторному региону гена *MIR21*. Координаты CpG-сайтов приведены для сборки генома GRCh37/hg19. Для каждого образца получены количественные данные об уровне метилирования каждого изучаемого CpG-сайта. Метилирование выражается в процентах, где 0% указывает на наличие только неметилированных аллелей, а 100% — на полное метилирование всех CpG-сайтов в данном положении.

Статистический анализ данных, полученных как для каждого CpG-сайта в отдельности, так и регионов в целом, проводился в свободно распространяемом программном обеспечении PSCP. В этой же программе осуществлялся

анализ ассоциации уровня метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* со всеми факторами риска и признаками, относящимися к клинической информации о пациентах. Сравнение уровней метилирования CpG-сайтов между группами выполнено с использованием критерия Манна — Уитни. Для изучения корреляции между измеряемыми величинами использовался непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена. Контроль ложноположительных результатов (FDR) при множественном тестировании статистических гипотез был проведен по методу Бенджамини — Хохберга с использованием поправки к полученным значениям p на уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что уровень метилирования обоих проанализированных регионов гена *MIR10B* (как отдельных CpG-сайтов, так и регионов в целом) в лейкоцитах больных атеросклерозом на 2–4% выше ($p < 0,05$), чем в лейкоцитах индивидов контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Уровень метилирования CpG-сайтов исследованных регионов генов *MIR10B* и *MIR21* (Q2 [Q1;Q3]; %)

Анализируемые CpG-сайты (локализация по GRCh37/hg19)	Уровень метилирования CpG-сайтов в лейкоцитах		Уровень значимости p
	больных атеросклерозом	контрольной группы	
chr2:177014950	27 [24;33]	24 [20;30]	0,012
chr2:177014960	22 [17;26]	19 [15;21]	0,001
chr2:177014963	24 [21;29]	22 [20;25]	0,002
chr2:177014967	20 [16;25]	17 [15;21]	0,010
Промоторный регион <i>MIR10B</i> в целом	24 [20;27]	20 [18;24]	<0,001
chr2:177015044	12 [10;17]	14 [13;15]	0,282
chr2:177015070	17 [13;20]	16 [15;17]	0,014
chr2:177015088	33 [27;38]	31 [30;33]	0,001
chr2:177015104	17 [14;22]	20 [17;21]	0,384
Кодирующая область <i>MIR10B</i> в целом	21 [16;25]	20 [17;21]	0,023
chr17:57915717	34 [28;40]	31 [27;37]	0,023
chr17:57915741	19 [16;22]	18 [16;21]	0,707
chr17:57915774	36 [27;41]	37 [25;43]	0,523
Промоторный регион <i>MIR21</i> в целом	29 [25;34]	29 [23;32]	0,054

Примечание: курсивом выделен уровень значимости $p < 0,05$, полужирным — $p < 0,01$, полужирным курсивом — $p < 0,001$.

Уровень метилирования CpG-сайта гена *MIR21*, расположенного в регионе chr17:57915717, в лейкоцитах крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий также оказался выше, чем у здоровых индивидов ($p < 0,05$) (табл. 1). Сравнение уровней метилирования других CpG-сайтов промоторного региона гена *MIR21* не показало

статистически значимых отличий между лейкоцитами больных атеросклерозом и здоровых индивидов.

При сравнении уровня метилирования изучаемых генов у пациентов с атеросклерозом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД2) средний уровень метилирования анализируемого CpG-сайта гена *MIR21* (chr17:57915717) в лейкоцитах при СД2 оказался на 3,75% выше, чем у пациентов с атеросклерозом, но без данного заболевания (35,00 против 31,25%; $p < 0,05$).

В лейкоцитах больных атеросклерозом сонных артерий уровни метилирования всех CpG-сайтов промотора *MIR21* показали отрицательную статистически значимую корреляцию с уровнем общего холестерина в сыворотке крови. Для отдельных CpG-сайтов гена *MIR10B* и его кодирующего региона в целом была показана слабая положительная корреляция с курением (табл. 2). Значимых ассоциаций уровня метилирования CpG-сайтов генов *MIR10B* и *MIR21* с другими показателями (как количественными, так и качественными) атеросклеротического поражения сонных артерий не установлено.

Таблица 2

Корреляции уровней метилирования CpG-сайтов исследованных регионов генов *MIR10B* и *MIR21* с показателями атеросклероза (приведены только значимые корреляции)

Анализируемые CpG-сайты (локализация по GRCh37/hg19)	Коэффициент корреляции Спирмена r	Уровень значимости p
Курение		
chr2:177014960	0,213	0,029
chr2:177015088	0,283	0,005
Кодирующая область <i>MIR10B</i> в целом	0,211	0,038
Уровень холестерина в сыворотке крови		
chr17:57915717	-0,359	<0,001
chr17:57915741	-0,303	0,003
chr17:57915774	-0,338	0,001
Промоторный регион <i>MIR21</i> в целом	-0,361	<0,001

Примечание: курсивом выделен уровень значимости $p < 0,05$, полужирным — $p < 0,01$, полужирным курсивом — $p < 0,001$.

Поскольку метилирование ДНК является относительно стабильной модификацией, а оценка его уровня возможна при помощи нескольких доступных технологий, это позволяет говорить о перспективности использования уровня метилирования генов в качестве диагностического и прогностического биомаркера. Данные, полученные в описанном исследовании, могут предоставить информацию для исследований в направлении выявления новых биомаркеров атеросклеротического поражения сосудов и разработки диагностических панелей. Тем не менее для решения подобной масштабной задачи требуется продолжение фундаментальных исследований, посвященных анализу связи регуляции экспрессии (в том числе посредством метилирования) генов микро-

РНК с факторами риска и патогенетически значимыми признаками атеросклероза.

Выводы

Уровень метилирования ДНК в области генов *MIR10B* и *MIR21* в лейкоцитах крови ассоциирован с риском развития клинически выраженного атеросклероза сонных артерий. У пациентов с атеросклерозом сонных артерий в лейкоцитах выявлена связь уровня метилирования промотора гена *MIR21* с сахарным диабетом 2-го типа и уровнем холестерина в сыворотке, а кодирующего региона гена *MIR10B* — с курением.

Литература

- Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J. F., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15(5): 322–335. DOI: 10.1007/s11883-013-0322-z.
- Kumar S., Kim C. W., Simmons R. D., Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 2206–2216. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303425.
- Andreou I., Sun X., Stone P. H., Edelman E. R., Feinberg M. W. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends Mol. Med.* 2015; 21: 307–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.003.
- Volný O., Kašičková L., Coufalová D., Cimřlová P., Novák J. MicroRNAs in Cerebrovascular Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 888: 155–195. DOI: 10.1007/978-3-319-22671-2_9.
- Feinberg M. W., Moore K. J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
- Santovito D., Egea V., Weber C. Small but smart: MicroRNAs orchestrate atherosclerosis development and progression. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(12 Pt B): 2075–2086. DOI: 10.1016/j.bbali.2015.12.013.
- Fang Z., Du R., Edwards A., Flemington E. K., Zhang K. The sequence structures of human microRNA molecules and their implications. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54215. DOI: 10.1371/journal.pone.0054215.
- Piletič K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch. Toxicol.* 2016; 90(10): 2405–2419. DOI: 10.1007/s00204-016-1815-7.
- Friedman R. C., Farh K. K.-H., Burge C. B., Bartel D. P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19: 92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108.
- Логинов В. И., Рыков С. В., Фридман М. В., Брага Э. А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез. *Биохимия.* 2015; 80(2): 184–203.
- Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurozumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J. Hum. Genet.* 2017; 62(1): 15–24. DOI: 10.1038/jhg.2016.89.
- Nazarenko M. S., Markov, Lebedev I. N., Freidin M. B., Sleptcov A. A., Koroleva I. A., Frolov A. V., Popov V. A., Barbarash O. L., Puzyrev, V. P. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0122601. DOI: 10.1371/journal.pone.0122601.
- Chhabra R. MiRNA and methylation: a multifaceted liaison. *Chembiochem.* 2015; 16(2): 195–203. DOI: 10.1002/cbic.201402449.
- Kim K., Lee H. C., Park J. L., Kim M., Kim S. Y., Noh S. M., Song K.-S., Kim J. C., Kim Y. S. Epigenetic regulation of microRNA-10b and targeting of oncogenic MAPRE1 in gastric cancer. *Epigenetics.* 2011; 6(6): 740–751. DOI: 10.4161/epi.6.6.15874.

15. Adams A. T., Kennedy N. A., Hansen R., Ventham N. T., O'Leary K. R., Drummond H. E., Noble C. L., El-Omar E., Russell R. K., Wilson D. C., Nimmo E. R., Satsangi J. Two-stage genome-wide methylation profiling in childhood-onset Crohn's Disease implicates epigenetic alterations at the *VMP1/MIR21* and *HLA* loci. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20(10): 1784–1793. DOI: 10.1097/MIB.000000000000179.
16. Baer C., Claus R., Plass C. Genome-wide epigenetic regulation of miRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2013; 73(2): 473–477. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3731.
17. Cipollone F., Felicioni L., Sarzani R., Uchino S., Spigonardo F., Mandolini C., Malatesta S., Bucci M., Mammarella C., Santovito D., de Lutiis F., Marchetti A., Mezzetti A., Buttitta F. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke.* 2011; 42(9): 2556–2563. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597575.
18. Fan X., Wang E., Wang X., Cong X., Chen X. MicroRNA-21 is a unique signature associated with coronary plaque instability in humans by regulating matrix metalloproteinase-9 via reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs. *Exp. Mol. Pathol.* 2014; 96(2): 242–249. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.02.009.
19. Raitoharju E., Lyytikäinen L. P., Levula M., Oksala N., Mennander A., Tarkka M., Klopp N., Illig T., Kähönen M., Karhunen P. J., Laaksonen R., Lehtimäki T. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 211–217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
20. Марков А. В., Назаренко М. С., Королёва Ю. А., Лебедев И. Н., Слепцов А. А., Фролов А. В., Попов В. А., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С., Пузырев В. П. Уровень метилирования промоторного региона гена *HOXD4* у больных атеросклерозом. *Медицинская генетика.* 2014; 13(1): 39–42.
11. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurosumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J. Hum. Genet.* 2017; 62(1): 15–24. DOI: 10.1038/jhg.2016.89.
12. Nazarenko M. S., Markov, Lebedev I. N., Freidin M. B., Sleptcov A. A., Koroleva I. A., Frolov A. V., Popov V. A., Barbarash O. L., Puzyrev, V. P. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0122601. DOI: 10.1371/journal.pone.0122601.
13. Chhabra R. MiRNA and methylation: a multifaceted liaison. *Chembiochem.* 2015; 16(2): 195–203. DOI: 10.1002/cbic.201402449.
14. Kim K., Lee H. C., Park J. L., Kim M., Kim S. Y., Noh S. M., Song K.-S., Kim J. C., Kim Y. S. Epigenetic regulation of microRNA-10b and targeting of oncogenic MAPRE1 in gastric cancer. *Epigenetics.* 2011; 6(6): 740–751. DOI: 10.4161/epi.6.6.15874.
15. Adams A. T., Kennedy N. A., Hansen R., Ventham N. T., O'Leary K. R., Drummond H. E., Noble C. L., El-Omar E., Russell R. K., Wilson D. C., Nimmo E. R., Satsangi J. Two-stage genome-wide methylation profiling in childhood-onset Crohn's Disease implicates epigenetic alterations at the *VMP1/MIR21* and *HLA* loci. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20(10): 1784–1793. DOI: 10.1097/MIB.000000000000179.
16. Baer C., Claus R., Plass C. Genome-wide epigenetic regulation of miRNAs in cancer. *Cancer Res.* 2013; 73(2): 473–477. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3731.
17. Cipollone F., Felicioni L., Sarzani R., Uchino S., Spigonardo F., Mandolini C., Malatesta S., Bucci M., Mammarella C., Santovito D., de Lutiis F., Marchetti A., Mezzetti A., Buttitta F. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke.* 2011; 42(9): 2556–2563. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597575.
18. Fan X., Wang E., Wang X., Cong X., Chen X. MicroRNA-21 is a unique signature associated with coronary plaque instability in humans by regulating matrix metalloproteinase-9 via reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs. *Exp. Mol. Pathol.* 2014; 96(2): 242–249. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.02.009.
19. Raitoharju E., Lyytikäinen L. P., Levula M., Oksala N., Mennander A., Tarkka M., Klopp N., Illig T., Kähönen M., Karhunen P. J., Laaksonen R., Lehtimäki T. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 211–217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
20. Markov A. V., Nazarenko M. S., Koroleva Yu. A., Lebedev I. N., Sleptcov A. A., Frolov A. V., Popov V. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S., Puzyrev V. P. DNA methylation level within the *HOXD4* promoter region in patients with atherosclerosis. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics.* 2014; 13(1): 39–42 (In Russ).

References

1. Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J. F., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15(5): 322–335. DOI: 10.1007/s11883-013-0322-z.
2. Kumar S., Kim C. W., Simmons R. D., Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 2206–2216. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303425.
3. Andreou I., Sun X., Stone P. H., Edelman E. R., Feinberg M. W. MiRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends Mol. Med.* 2015; 21:307–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.003.
4. Volný O., Kašičková L., Coufalová D., Cimřlová P., Novák J. MicroRNAs in Cerebrovascular Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 888: 155–195. DOI: 10.1007/978-3-319-22671-2_9.
5. Feinberg M. W., Moore K. J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
6. Santovito D., Egea V., Weber C. Small but smart: MicroRNAs orchestrate atherosclerosis development and progression. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(12 Pt B): 2075–2086. DOI: 10.1016/j.bbaplip.2015.12.013.
7. Fang Z., Du R., Edwards A., Flemington E. K., Zhang K. The sequence structures of human microRNA molecules and their implications. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54215. DOI: 10.1371/journal.pone.0054215.
8. Piletič K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch. Toxicol.* 2016; 90(10): 2405–2419. DOI: 10.1007/s00204-016-1815-7.
9. Friedman R. C., Farh K. K., Burge C. B., Bartel D. P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19: 92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108.
10. Loginov V. I., Braga E. A., Rykov S. V., Fridman M. V. Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biochemistry (Moscow).* 2015; 80(2): 145–162. DOI: 10.1134/S0006297915020029.

Поступила 03.04.2018
Received April 03.2018

Информация о вкладе авторов

- Королёва Ю. А. — разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи.
Зарубин А. А. — анализ и интерпретация данных.
Марков А. В. — разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных.
Казанцев А. Н. — разработка концепции и дизайна исследования.
Барбараш О. Л. — разработка концепции и дизайна исследования.
Назаренко М. С. — разработка концепции и дизайна исследования; окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Королева Юлия Александровна*, младший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: korolevaiua@yandex.ru.

Зарубин Алексей Андреевич, студент медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; лаборант-исследователь лаборатории эволюционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: a.a.zarubin@gmail.com.

Марков Антон Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: anton.markov@medgenetics.ru.

Казанцев Антон Николаевич, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: olb61@mail.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, канд. мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской

Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории геномной медицины Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Information about the authors

Koroleva Iuliia A.*, Junior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: korolevaiua@yandex.ru.

Zarubin Aleksei A., Undergraduate Student, Medical and Biological Faculty, Siberian State Medical University; Research Assistant, Laboratory of Evolution Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: a.a.zarubin@gmail.com.

Markov Anton V., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: anton.markov@medgenetics.ru.

Kazancev Anton N., Junior Researcher, Laboratory of Reconstructive Surgery, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru.

Barbarash Olga L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: olb61@mail.ru.

Nazarenko Maria S., Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ/ SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-83-89>
УДК 316.334.55/56



АССОЦИАЦИИ СОМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И УРОВНЕЙ ВРАЖДЕБНОСТИ У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

М. М. Каюмова^{1*}, Е. И. Гакова¹, Т. Ю. Горбунова¹, А. М. Акимов¹, В. А. Кузнецов¹, В. В. Гафаров²

¹ Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук,
630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель: установление ассоциаций между распространенностью соматических факторов риска ишемической болезни сердца и уровнями враждебности в открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет.

Материал и методы. Одномоментное кросс-секционное исследование было проведено среди лиц мужского пола (1000 человек, по 250 человек в возрастных декадах 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года) на репрезентативной выборке, сформированной методом «случайных чисел» из избирательных административных списков Центрального округа г. Тюмени. Отклик составил 85,0%. В анализ включались показатели распространенности соматических факторов риска ишемической болезни сердца по унифицированным критериям оценки: артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии липопротеинов высокой плотности, а также встречаемость низкого, среднего, высокого уровней враждебности по анкете ВОЗ МОНИКА-психосоциальная.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование показало, что в открытой тюменской популяции средний и высокий уровень враждебности имели 70,3% мужчин 25–64 лет. Высокий уровень враждебности превалировал и составил 46,6%, средний уровень враждебности встречался в 23,7% случаев. Тюменская популяция характеризуется высокой распространенностью таких соматических факторов риска ишемической болезни сердца, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, существенно возрастающей с молодого возраста и с максимальными значениями в старшей возрастной категории. В открытой популяции у мужчин 25–64 лет в группах с высоким уровнем враждебности преобладают соматические факторы риска ишемической болезни сердца. В соответствии с полученными данными при проведении профилактических осмотров населения необходимо учитывать уровень враждебности, преимущественно во взаимосвязи с соматическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, для формирования «рискогенных групп» среди мужчин трудоспособного возраста, подлежащих диспансеризации и углубленному обследованию.

Заключение. У мужчин тюменской популяции трудоспособного возраста распространенность соматических факторов риска ишемической болезни сердца (артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии липопротеинов высокой плотности) преобладает при высоком уровне враждебности, что важно учитывать при проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, соматические факторы риска, враждебность, взаимосвязь

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Каюмова М. М., Гакова Е. И., Горбунова Т. Ю., Акимов А. М., Кузнецов В. А., Гафаров В. В. Ассоциации соматических факторов риска ишемической болезни сердца и уровней враждебности у мужчин открытой городской популяции. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 83–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-83-89>

ASSOCIATIONS OF SOMATIC RISK FACTORS OF CORONARY HEART DISEASES AND LEVELS OF HOSTILITY OF MEN OF OPEN CITY POPULATION

M. M. Kayumova^{1*}, E. I. Gakova¹, T. Yu. Gorbunova¹, A. M. Akimov¹, V. A. Kuznetsov¹, V. V. Gafarov²

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

²Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

The aim of the work was to establish the association of the prevalence of somatic risk factors of coronary heart disease and levels of hostility in an open urban population in men 25–64 years.

Material and Methods. The one-time cross-sectional study was conducted among males (1000 people, 250 people in the age groups of 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 years) on a representative sample formed by a “random” mathematical method from electoral administrative lists of the Central District of Tyumen. The response was 85.0%. The analysis of the study included the prevalence of somatic risk factors for coronary heart disease according to the unified evaluation criteria (arterial hypertension, body mass index, HCS, HTG, hypoCS LHD) and the prevalence of low, medium, high levels of hostility on the WHO MONICA-psychosocial questionnaire.

The results of the study showed that 70.3% of men aged 25–64 with hostility were identified in the open population, with a high level of hostility in the Tyumen population prevailing and amounted to 46.6%, the medium hostility level was 23.7%. Tyumen population is characterized by a high prevalence of such somatic risk factors for coronary heart disease, such as arterial hypertension, HCS, body mass index, which increases significantly from a young age and with the highest values in the older age group. In the open population in men aged 25–64 in groups with the presence of somatic risk factors of coronary heart disease, high levels of hostility predominate.

Discussion. An analysis of the results suggests that the epidemiological criteria for the psychosocial risk factors of cardiovascular disease, including hostility, will be used in conducting preventive examinations of the population, mainly in conjunction with somatic risk factors for cardiovascular disease, to form “risk groups” among men of working age who are subject to follow-up and in-depth examination.

Conclusion. Tyumen population is characterized by a high prevalence of such somatic risk factors for coronary heart disease, such as arterial hypertension, HCS, body mass index, and in groups with the presence of somatic risk factors of coronary heart disease prevail high levels of hostility.

Keywords: epidemiological study, open population, somatic risk factors, hostility

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kayumova M. M., Gakova E. I., Gorbunova T. Yu., Akimov A. M., Kuznetsov V. A., Gafarov V. V. Associations of Somatic Risk Factors of Coronary Heart Diseases and Levels of Hostility of Men of Open City Population. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 83–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-83-89>

Введение

Значение эмоционального стресса для развития неинфекционных заболеваний установлено многими исследователями [1–4]. Среди этих заболеваний наиболее распространенными в настоящее время являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), так называемые «болезни цивилизации». Поскольку ССЗ, и в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), по своей природе являются многофакторными, на их индукцию, а также на распространенность соматических факторов риска (ФР) ИБС в крупных популяциях оказывают сильное влияние опосредуемые через центральную нервную систему (ЦНС) нейроэндокринные воздействия, которые возникают из-за психосоциального напряжения, свойственного современному образу жизни [5]. Социальное неблагополучие населения сопровождается развитием факторов психоэмоционального напряжения, наименее изученным из которых в российских популяциях является враждебность (ВР). Влияние психосоциальных факторов риска (ПСФ), в том числе и ВР (агрессии), на сердечнососудистый риск и прогноз впервые было отражено в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ 2012 г., а за-

тем и в последних Европейских рекомендациях кардиологов пересмотра 2016 г. показано их влияние на профилактику ССЗ [6]. В то же время согласно известной концепции факторы риска, психосоциальные и соматические, могут оказывать как сочетанное влияние, так и потенцирующие действие одного ФР на другой, усиливая влияние этих факторов на развитие, прогрессирование и неблагоприятный исход ССЗ [7, 8]. В проспективном исследовании MRFIT после стандартизации по традиционным ФР (возраст, общий холестерин — ХС, артериальное давление — АД, курение табака) потенциальная ВР оказалась значимым ФР ИБС [9].

Целью работы явилось установление ассоциации распространенности соматических ФР ИБС и уровней ВР в открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет.

Материал и методы

Одномоментное кросс-секционное исследование было проведено среди лиц мужского пола (1000 человек, по 250 человек в возрастных декадах 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года) на репрезентативной выборке, сформированной методом «случайных чисел» из избирательных административных списков Центрального округа г. Тюмени.

Обследование по программе кардиологического скрининга проводилось в утренние часы, натощак, период голодания составлял 12 ч. У каждого обследуемого было получено письменное информированное согласие на участие в кардиологическом скрининге.

Опросным методом были зарегистрированы социально-демографические параметры, анамнестические данные в отношении установленной сердечно-сосудистой патологии.

Выяснялась информированность обследуемых о повышении АД в анамнезе и приеме гипотензивных препаратов в течение двух недель до обследования.

Для анализа изучаемых параметров были использованы унифицированные критерии оценки.

Артериальная гипертензия (АГ) определялась как состояние, при котором систолическое артериальное давление (САД) составляло 140 мм рт. ст. и выше и/или выше диастолическое артериальное давление (ДАД) 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших гипотензивную терапию в период обследования. К группе с АГ также относили лиц с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст., если они находились на гипотензивной терапии в период обследования или прекратили прием гипотензивных препаратов менее чем за две недели до обследования.

Избыточная масса тела (ИМТ) определялась на основании традиционного индекса Кетле II или индекса массы тела, рассчитанного по формуле: вес (кг)/рост² (м²). У лиц с индексом массы тела $\geq 30,0$ регистрировалась ИМТ.

За гиперхолестеринемию (ГХС) принималось повышение уровня общего холестерина (ОХС) $\geq 5,17$ ммоль/л. За низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) у мужчин принимались значения показателя (ХС ЛПВП) $\leq 1,0$ ммоль/л. За гипертриглицеридемию (ГТТ) принимался уровень триглицеридов (ТТ) $\geq 1,7$ ммоль/л.

Оценка уровней ВР проводилась на основании анкетирования (анкета ВОЗ МОНИКА-психосоциальная [9]). ВР определялась по тесту, включающему 20 утверждений (2 градации ответов — «согласен» либо «не согласен»). Уровни ВР анализировались по трем градациям: высокая, средняя, низкая.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21.0. Данные исследования для категориальных переменных представлены в долях (процентах) в четырех возрастных группах, а также по десятилетиям жизни. Статистическая значимость различий между группами определялась по критерию Пирсона хи-квадрат (χ^2). Проведена стандартизация показателей по возрасту с использованием возрастной структуры городского населения страны в диапазоне 25–64 года (прямой метод стандартизации).

Результаты исследования

Результаты исследования показали (табл. 1), что в открытой тюменской популяции мужчины 25–64 лет в 70,3% случаев имели высокий или средний уровни ВР,

причем высокий уровень ВР превалировал и составил 46,4%, средний уровень ВР встречался в 23,7% случаев.

Таблица 1

Уровни ВР у мужчин 25–64 лет открытой городской популяции

Возрастные группы, лет	Низкий		Средний		Высокий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34	48	**27,1	51	**28,8	78	** 44,1
35–44	68	**29,8	57	**25,0	103	** 45,2
45–54	76	32,9**	46	19,9**	109	47,2**
55–64	65	30,4**	39	18,2**	110	51,4**
25–64	257	30,2***	193	22,7***	400	47,1***
СП		30,0		23,7		46,4

Примечание: СП — стандартизованный по возрасту показатель; звездочкой (*) справа указаны статистически значимые различия показателей между средним и другими уровнями ВР, звездочкой (*) слева — между высоким и другими уровнями ВР; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

В младших возрастных группах частота встречаемости высокого и среднего уровней ВР была выше, чем в целом в популяции, а также в старших возрастных группах. Статистически значимые различия между распространенностью низкого, среднего и высокого уровней ВР имели место в старших возрастных категориях 45–54 года (32,9–19,9–47,2%, $p < 0,01$) и 55–64 года (30,4–18,2–51,4%, $p < 0,01$), когда наименьший показатель имел место при среднем уровне ВР, наибольший — при высоком ее уровне. Другая тенденция была установлена в младших возрастных группах: в возрастных категориях 25–34 и 35–44 года при сохранении наибольших значений показателей высоких уровней ВР распространенность низкого и среднего ее уровней практически не различались (соответственно для первого и второго десятилетий жизни: 27,1–28,8–44,1% и 29,8–25,0–45,2%, $p > 0,05$).

В таблице 2 представлена распространенность соматических факторов риска ИБС в открытой популяции у мужчин 25–64 лет г. Тюмени.

Распространенность АГ у мужчин 25–64 лет составила 51,5% — СП. С увеличением возраста ее распространенность возрастала, существенно увеличиваясь при переходе от третьего к четвертому и от четвертого к пятому десятилетиям жизни (20,3–55,3%, $p < 0,001$; 55,3–68,8%, $p < 0,01$, соответственно в возрастных группах 25–34, 35–44 и 45–54 года). Статистически значимые различия распространенности АГ с общепопуляционным показателем выявлены в возрастных группах 25–34, 45–54 и 55–64 года.

Распространенность ИМТ была выявлена у 27,6% мужчин открытой популяции (СП), существенный рост показателя в возрастном диапазоне отмечался в третьем–четвертом десятилетиях жизни (15,8–30,7%, $p < 0,001$). Общепопуляционная распространенность ИМТ имела существенные различия с аналогичным показателем в младшей возрастной категории 25–34 года.

Была определена высокая распространенность ГХС в открытой популяции мужчин 25–64 лет — СП 43,9%

Таблица 2

Распространенность соматических ФР ИБС у мужчин открытой популяции в возрастном диапазоне

Возраст (лет)	АГ		ИМТ		ГХС		ГТГ		Гипо-ХС ЛВП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34 (n=177)	36	...20,3	28	...15,8	50	...28,2	10	...5,6	4	...2,3
35–44 (n=228)	126	55,3***	70	30,7***	89	..39,3*	23	10,1	8	3,5
45–54 (n=231)	159	..68,8**	75	32,5	127	..55,0***	32	13,9	14	6,1
55–64 (n=214)	152	...71,0	74	34,6	133	..62,1	32	15,0	16	7,5
25–64 (n=850)	473	55,6	247	29,1	399	46,9	97	11,4	42	4,9
СП		51,5		27,6		43,9		10,6		4,5

Примечание: статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между показателем в каждой последующей возрастной группе; звездочкой в нижнем регистре слева — между возрастной группой и общепопуляционным показателем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; СП — стандартизованный по возрасту показатель.

Таблица 3

Взаимосвязь встречаемости отдельных уровней ВР у мужчин 25–64 лет с наличием соматических ФР ИБС

Соматические факторы риска ИБС	Низкий уровень ВР n=257		Средний уровень ВР n=193		Высокий уровень ВР n=400	
	n	%	n	%	n	%
АГ	86	33,3	39	**20,0	187	***46,7***
ИМТ	79	30,8	37	**19,1	199	***49,8***
ГХС	84	32,8	42	***21,8	181	***45,4***
ГТГ	58	22,7	52	***26,8	202	***50,5***
Гипо-ХС ЛВП	73	28,6	41	21,4	200	***50,0***

Примечание: статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой — слева сравнение между низким уровнем ВР и остальными группами, звездочкой справа — сравнение между средним и высоким уровнями ВР: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

случаев. Показатель статистически значимо нарастал с увеличением возраста от третьего к четвертому и от четвертого к пятому десятилетиям жизни (28,2–39,3%, $p < 0,05$; 39,3–55,0%, $p < 0,001$ соответственно в возрастных группах 25–34, 35–44 и 45–54 года). Во всех возрастных категориях отмечались статистически значимые различия по ГХС с общепопуляционным показателем.

Распространенность ГТГ у мужчин 25–64 лет составила 10,6% (СП), показатель не формировал последовательного возрастного тренда в популяции, с общепопуляционным показателем статистически значимые различия имели место только в младшей возрастной группе 25–34 года.

Распространенность гипо-ХС ЛВП в открытой популяции у мужчин 25–64 лет составила 4,5% (СП). Показатель не формировал возрастного тренда в популяции, с общепопуляционным показателем статистически значимых различий по распространенности гипо-ХС ЛВП в возрастных группах выявлено не было (табл. 1).

Установлены статистически значимые закономерности в отношении ассоциаций уровней враждебности с выявленными соматическими факторами риска ИБС — АГ, ИМТ, ГХС, ГТГ и гипо-ХС ЛВП в открытой городской популяции. Во всех группах лиц с анализируемыми соматическими ФР ИБС встречался преимущественно высокий уровень ВР. Статистически значимые различия имели место в случае встречаемости среднего и низко-

го, среднего и высокого, низкого и высокого уровней ВР (табл. 3). Поскольку при определении уровней ВР и распространенности соматических ФР в возрастном диапазоне рассматривались стандартизованные по возрасту показатели, представляется правомочным показать взаимосвязь встречаемости отдельных уровней ВР у мужчин 25–64 лет с наличием соматических ФР ИБС.

Обсуждение

При анализе распространенности уровней ВР в группах лиц с наличием соматических ФР ИБС — АГ, ИМТ, ГХС, ГТГ, гипо-ХС ЛВП — преобладал высокий его уровень. Результаты, полученные на открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города в отношении взаимосвязи соматических ФР ИБС и высокого уровня ВР, оказались сопоставимыми с данными мировых исследований, проведенных в последнем десятилетии прошлого века [2, 10]. Так, в известном исследовании при обследовании студентов оказалось, что среди лиц с уровнем ВР, установленным как «высокий», АД было выше, нежели у лиц с уровнем ВР, установленным как «низкий» [11]. По данным других авторов, изменение активности тромбоцитов и липидного профиля чаще встречалось у лиц с наличием ВР [12]. Высокий уровень ВР в сравнении с низким уровнем ВР в большей степени был связан с индексом массы тела [13]. При изучении феномена ВР было под-

тверждено, что именно эта черта стабильна во времени и помогает прогнозировать как общую смертность, так и смерть от сердечно-сосудистых причин, в том числе связанную с повышенным АД [14]. Такие данные можно интерпретировать как доказательство того, что враждебная (агрессивная) личность демонстрирует наиболее частую и выраженную стрессовую реакцию в повседневной жизни. Вместе с тем в научной литературе озвучена и другая точка зрения. Так, в ряде работ было показано, что даже при высоком уровне ВР сердечно-сосудистая патология среди этой категории лиц встречается реже, чем в популяциях при более низком уровне ВР [2]. Считается, что триггер инфаркта миокарда — это не столько враждебный паттерн поведения, а скорее вспышка гнева. Причем, напротив, более адаптированными к подобным эмоциональным вспышкам являются лица с изначально враждебным настроем, поэтому эпизод гнева у этих лиц сопровождается более низким кардиоваскулярным риском [15, 16]. В нашем исследовании основные соматические ФР ИБС в большей степени ассоциируются с высоким уровнем враждебности, однако статистически значимые взаимосвязи распространенности этих ФР имеют место и при низком уровне ВР, что указывает на правомочность обеих точек зрения. Полученные в работе данные являются сопоставимыми с полученными ранее результатами исследования на тюменской популяции, где относительный риск развития ИБС при наличии высокого уровня ВР в мужской популяции 25–64 года составил 2,71; для «определенной» ИБС почти вдвое выше — 4,65 [17]. Результаты настоящего исследования имеют научное обоснование и подтверждение данными анализа, показавшего взаимосвязь компонентов метаболического синдрома, а также поведенческих ФР ИБС и некоторых факторов хронического социального стресса у мужчин тюменской популяции, что закономерно приводит и к ассоциации факторов психоэмоционального напряжения с соматическими ФР ИБС в мужской популяции [18–20].

Таким образом, в соответствии с полученными данными при проведении профилактических осмотров населения необходимо учитывать уровень ВР, преимущественно во взаимосвязи с соматическими факторами риска ССЗ, для формирования «рискогенных групп» среди мужчин трудоспособного возраста, подлежащих диспансеризации и углубленному обследованию.

Выводы

В открытой популяции у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири установлена распространенность высокого уровня ВР в 46,4% случаев.

В тюменской популяции у мужчин трудоспособного возраста выявлена высокая распространенность ряда соматических ФР ИБС (АГ, ГХС, ИМТ), существенно возрастающая с молодого возраста и с максимальными значениями в старшей возрастной категории.

В тюменской городской популяции в группах лиц с соматическими ФР ИБС около 50% мужчин трудоспособного возраста имеют высокий уровень ВР.

Литература

1. Бойцов С. А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016; 1(88): 4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
2. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Изучение влияния враждебности на риск возникновения артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта в выборке мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы «MONICA»). *Терапевтический архив*. 2006; 78(9): 17–22.
3. Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 4(31): 76–79.
4. Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В., Каюмов Р. Х., Акимов А. М., Кузнецов В. А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8(112): 68–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
5. Menezes A. R., Lavie C. J., Milani R. V., Lavie T. J. Psychological risk factors and cardiovascular disease: Is it all in your head? *Postgrad. Med.* 2006; 123: 165–176. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2472.
6. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017; 6(146): 7–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
7. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Поздняков Ю. М. Профилактическая кардиология. М.: Синергия; 2003: 189.
8. Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубочева И. А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 3: 115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.
9. Carrol D., Smith G. D., Sheffield D., Shipley M. J. The relationship between socioeconomic status, hostility, and blood reactions to mental stress in men: Data from Whitehall II study health. *Health Psychology* 1997; 16: 131–136. DOI: 10.1037//0278-6133.16.2.131.
10. Громова Е. А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 2: 22–29.
11. Everson S. A., Goldberg D. E., Kaplan G. A., Julkunen J., Salonen J. T. Anger expression and incident hypertension. *Psychosom. Med.* 1998; 60: 730–735. DOI: 12.1097/00006842-199811000-00014.
12. Müller J., Hallqvist J., Diderichsen F., Theorell T., Reuterwall C., Anders A. Do Episodes of Anger Trigger Myocardial Infarction? *Psychosom. Med.* 1999; 61: 842–849. DOI: 10.1097/00006842-199911000-00019.
13. Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohamed-Ali V. Information, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148(2): 209–214. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00463-3.
14. Kawachi I., Sparrow D., Spiro A., Vokonas P., Weiss S. T. A prospective study of anger and coronary heart disease: The normative aging study. *Circulation*. 1996; 94(9): 2090–2095. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2090.
15. Everson S. A., Kaplan G. A., Goldberg D. E., Lakka T. A., Sivenius J., Salonen J. T. Anger Expression and Incident Stroke Prospective Evidence From the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Stroke*. 1999; 30: 523–528. DOI: 10.1161/01.str.30.3.523.
16. Gallacher J. E. J., Yarnell J. W. G., Sweetnam P. M., Elwood P. C., Stansfeld S. A. Anger and incident heart disease in the Caerphilly study. *Psychosom. Med.* 1999; 61(4): 446–453. DOI: 10.1097/00006842-199907000-00007.
17. Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации высокого уровня

враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.

18. Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Акимов А. М., Фролова Е. Ю. Компоненты метаболического синдрома и стресс на рабочем месте у мужчин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2017; 32(3): 95–99. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99.
19. Акимова Е. В., Акимов А. М., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин различного характера труда. *Профилактическая медицина*. 2016; 3: 49–53. DOI: 10.17116/profmed201619349-53.
20. Акимов А. М. Стресс на рабочем месте и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Теория и практика общественного развития*. 2014; 1: 92–95.

References

1. Boytsov S. A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Ther. archive*. 2016; 1(88): 4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10 (In Russ).
2. Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V. Effects of hostility on the risk of arterial hypertension, myocardial infarction, stroke in a simple of males aged 25–64 years (epidemiological trial on the base of who program MONICA). *Ther. archive*. 2006; 78(9): 17–22 (In Russ).
3. Akimov A. M., Gakova E. I., Akimova A. A., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. The association between parameters of stress in the workplace and the nature of work in women of an open urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016; 4(31): 76–79. DOI: http://dx.doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79 (In Russ).
4. Kayumova M. M., Akimova A. A., Gafarov V. V., Kayumov R. H., Akimov A. M., Kuznetsov V. A. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 8(112): 68–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72 (In Russ).
5. Menezes A. R., Lavie C. J., Milani R. V., Lavie T. J. Psychological risk factors and cardiovascular disease: Is it all in your head? *Postgrad. Med*. 2006; 123: 165–176. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2472.
6. European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (revision 2016). *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 6(146): 7–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85 (In Russ).
7. Oganov R. G., Kalinina A. M., Pozdnyakov Yu. M. Prophylactic cardiology. Moscow: Sinergiya; 2003: 189 (In Russ).
8. Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., Trubacheva I. A. Health attitudes, their parameters, and self-rated health in participants of the preventive effort. *Siberian Medical Journal*. 2014; 3: 115–122. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122 (In Russ).
9. Carrol D., Smith G. D., Sheffield D., Shipley M. J. The relationship between socioeconomic status, hostility, and blood reactions to mental stress in men: Data from Whitehall II study health. *Health Psychology*. 1997; 16: 131–136. DOI: 10.1037//0278-6133.16.2.131.
10. Gromova E. A. Psychosocial factors risk of cardiovascular diseases (review of the literature). *Siberian Journal of Cardiology*, 2012; 2: 22–29 (In Russ).
11. Everson S. A., Goldberg D. E., Kaplan G. A., Julkunen J., Salonen J. T. Anger expression and incident hypertension. *Psychosom. Med*. 1998; 60: 730–735. DOI: 12.1097/00006842-199811000-00014.
12. Müller J., Hallqvist J., Diderichsen F., Theorell T., Reuterwall C., Anders A. Do Episodes of Anger Trigger Myocardial Infarction? *Psychosom. Med*. 1999; 61: 842–849. DOI: 10.1097/00006842-199911000-00019.
13. Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohamed-Ali V. Information, obesity, stress and coronary heart disease: is inter-

leukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148(2): 209–214. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00463-3.

14. Kawachi I., Sparrow D., Spiro A., Vokonas P., Weiss S. T. A prospective study of anger and coronary heart disease: The normative aging study. *Circulation*. 1996; 94(9): 2090–2095. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2090.
15. Everson S. A., Kaplan G. A., Goldberg D. E., Lakka T. A., Sivenius J., Salonen J. T. Anger Expression and Incident Stroke Prospective Evidence From the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Stroke*. 1999; 30: 523–528. DOI: 10.1161/01.str.30.3.523.
16. Gallacher J. E. J., Yarnell J. W. G., Sweetnam P. M., Elwood P. C., Stansfeld S. A. Anger and incident heart disease in the Caerphilly study. *Psychosom. Med*. 1999; 61(4): 446–453. DOI: 10.1097/00006842-199907000-00007.
17. Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Association of high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among men aged 25–64. *Ther. archive*. 2017; 89(1): 28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31 (In Russ).
18. Akimova E. V., Gakova E. I., Kayumova M. M., Akimov A. M., Frolova E. Yu. Components of the metabolic syndrome and stress in the workplace in men, the urban population. *Siberian Medical Journal*. 2017; 32(3): 95–99. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99 (In Russ).
19. Akimova E. V., Akimov A. M., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V. Behavioral risk factors for cardiovascular diseases in men having different work patterns. *Siberian Medical Journal*. 2016; 3: 49–53. DOI: 10.17116/profmed201619349-53 (In Russ).
20. Akimov A. M. Job stress and social support in the open male population. *Theory and practice of social development*. 2014; 1: 92–95 (In Russ).

Поступила 14.05.2018

Received May 14.2018

Информация о вкладе авторов

Каюмова М. М. — написание статьи.

Гакова Е. И. — разработка концепции и дизайна.

Горбунова Т. Ю. — анализ и интерпретация данных.

Акимов А. М. — статистическая обработка данных.

Кузнецов В. А. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

Гафаров В. В. — методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи.

Сведения об авторах

Каюмова Марина Михайловна*, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: m_kayumova@mail.ru.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Горбунова Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог Тюменского кардиологического научного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gorbunova@cardio.tmn.ru.

Акимов Александр Михайлович, канд. соц. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: akimov_a_m@mail.ru.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: kuznets@tmn.ru.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Information about the authors

Кайумова Марина М. *, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease in Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: m_kayumova@mail.ru.

Gakova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease in Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Gorbunova Tatiana Yu., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist in Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gorbunova@cardio.tmn.ru.

Akimov Alexander M., Cand. Sci. (Soc.), Junior Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: akimov_a_m@mail.ru.

Kuznetsov Vadim A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: kuznets@tmn.ru.

Gafarov Valery V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Russian Academy of Sciences.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

М. А. Казимов*, Р. Х. Алиева, В. М. Казимова

Азербайджанский медицинский университет,
AZ1022, Азербайджанская Республика, Баку, ул. Бакиханова, 23

Цель: выявить взаимосвязь между состоянием физического развития и особенностью питания студентов Азербайджанского медицинского университета.

Материал и методы. Измерение антропометрических показателей студентов 2-го и 5-го курсов проводили существующими в настоящее время известными методами. Расчетными методами определены сигмальное отклонение, индекс Брока, индекс массы тела, жизненный индекс. Особенности питания студентов изучены анкетно-опросным методом. На основании собранного первичного материала вычислено количество макронутриентов (белков, жиров и углеводов) в суточном рационе и его энергетическая ценность по таблице химического состава продуктов.

Результаты. Установлены гендерные различия в фактических показателях физического развития и количестве употребляемых макронутриентов в суточном рационе. Наибольшее количество студентов, имеющих нормальные массо-ростовые показатели, определены среди девушек 2-го курса и юношей 5-го курса. Содержание макронутриентов в суточном рационе этих студентов соответствовало нормативам и нашло подтверждение в величинах индекса массы тела. Сопоставление показателей физического развития и химического состава суточного рациона свидетельствует о нерациональности питания студентов, в частности юношей 2-го курса (25%) и девушек 5-го курса (больше 30%). Избыточное содержание жиров в суточном рационе и дефицитное поступление других макронутриентов в организм студентов дает основание для разработки рекомендаций по рациональному питанию.

Ключевые слова: студенты, показатели физического развития, гендерные различия, особенности питания, макронутриенты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Казимов М. А., Алиева Р. Х., Казимова В. М. Оценка физического развития и питания студентов-медиков. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 90–96. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-90-96>

EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT AND NUTRITION OF MEDICAL STUDENTS

M. A. Kazimov*, R. Kh. Aliyeva, V. M. Kazimova

Azerbaijan Medical University,
23, Bakikhanov str., Baku, AZ1022, Republic of Azerbaijan

Aim. Identification of the relationship between the state of physical development and the peculiarity of nutrition of students of the Azerbaijan Medical University.

Material and Methods. Measurement of anthropometric indicators of the students of the 2nd and 5th courses was carried out by the currently known methods. Calculation methods were used to determine sigma deviation, Broca index, body mass index, vital index. The features of student nutrition are studied using the questionnaire-method. Based on the collected questionnaires, the number of macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) in the daily ration and its energy value are calculated from the table of the chemical composition of the products.

Results. The gender difference in the actual indicators of physical development and the number of macronutrients used in the diets is stated. The largest number of students with normal mass-scale indicators are defined among the girls of the 2nd year and boys of the 5th year. The content of macronutrients in the diets of these students corresponded to the standards and was confirmed by the values of the body mass index. Comparison of the physical development and the chemical composition of the daily ration indicates that the nutritional status of students, in particular, for young men of the 2nd year (25%) and girls of the 5th year (more than 30%), is inefficient. Excessive fat content in the daily ration and the scarce supply of other macronutrients to the body of students gives grounds for developing recommendations on dietary nutrition.

Keywords: students, indicators of physical development, especially nutrition

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kazimov M. A., Aliyeva R. Kh., Kazimova V. M. Evaluation of Physical Development and Nutrition of Medical Students. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 90–96. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-90-96>

Введение

Вопросы состояния здоровья и физического развития студенческой молодежи приобрели актуальность в последние десятилетия. Студенты высших учебных заведений относятся к группе повышенного риска в плане нарушения здоровья. Научные исследования свидетельствуют, что состояние здоровья студентов динамически ухудшается. Это обусловлено как возрастными особенностями, так и спецификой их условий учебы, быта и образа жизни в период получения высшего образования [1, 2].

Доказано, что среди различных факторов окружающей среды, имеющих существенное значение в формировании физического здоровья студентов, особое место принадлежит фактору питания. Тесная взаимосвязь между состоянием питания и физическим развитием растущего организма явилась предметом многих исследований [3].

С учетом актуальности вопросов питания и недостаточности научных исследований по изучению его особенностей во взаимосвязи с данными физического здоровья студентов в Азербайджанской республике нами проведено настоящее исследование.

Цель работы заключается в изучении взаимосвязи между состоянием физического развития и обеспеченностью организма макроэлементами с учетом пола и возраста (курса обучения) студентов Азербайджанского медицинского университета.

Материал и методы

Объектом исследования явились студенты обоего пола 2-го (всего 52 студента, в том числе 24 юноши и 28 девушек в возрасте 19–20 лет) и 5-го (всего 61 студент, в том числе 22 юноши и 39 девушек в возрасте 23–25 лет) курсов факультета общественного здравоохранения. Антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность грудной клетки, жизненная емкость легких, сила мышц туловища) студентов измеряли существующими общепринятыми методами. Оценку состояния физического развития проводили также информативными показателями с использованием расчетных методов, таких как сигмаль-

ное отклонение, индекс Брока (ИБ), индекс массы тела (ИМТ), жизненный индекс (ЖИ) [3, 4].

Особенности питания студентов изучали анкетно-опросным методом. На основании базы собранных анкет вычисляли количество макроэлементами (белков, жиров и углеводов) в суточном рационе и его энергетическую ценность по таблице химического состава продуктов [3, 5]. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ Statistica. Были определены необходимые статистические показатели для оценки статистической значимости результатов по критерию Стьюдента (величины средних арифметических — M , среднеквадратическое отклонение — δ , ошибка средней арифметической — m). Вычисление показателя m проводили по формуле

$$m = \pm \sqrt{pq/n},$$

где a — полученный показатель; n — число наблюдений; $p=a/n$ (при малой выборке $p=(a+1)/(n+2)$); q — дополнение полученного показателя до 100 (при вычислении показателя в %, $100-p$).

Уровень считали статистически значимым начиная с $p<0,05$. Выявление возможной зависимости массы тела студентов от энергетической ценности суточного рациона проводилось определением корреляционной связи между ними путем вычисления коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона. Вычисляли также среднюю ошибку r по формуле [8]

$$m_r = 1 - r^2 / \sqrt{n},$$

где m_r — средняя ошибка коэффициента корреляции; n — число наблюдений.

Результаты и обсуждение

Результаты полученных нами данных морфофункционального состояния организма свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между одноименными показателями юношей и девушек независимо от их курса обучения. Из таблицы 1 видно, что

Таблица 1

Некоторые показатели физического развития у студентов

Показатели физического развития		2-й курс		5-й курс	
		юноши, n=24	девушки, n=28	юноши, n=22	девушки, n=39
Масса тела, кг	$M \pm m$	70,0±2,04	55,32±1,50	70,86±2,82	54,20±0,93
	t, p	5,79; <0,001		8,33; <0,001	
Рост, см	$M \pm m$	175,45±1,51	161,75±0,98	175,91±1,46	161,54±0,74
	t, p	6,42; <0,001		8,81; <0,001	
Окружность грудной клетки, см	$M \pm m$	92,75±1,98	83,64±2,72	95,45±2,25	87,79±1,15
	t, p	3,84; <0,01		3,04; <0,01	
ЖЕЛ, л	$M \pm m$	3,20±0,13	2,20±0,19	3,42±0,17	2,47±0,08
	t, p	8,08; <0,001		9,82; <0,001	
Сила мышц туловища, кг	$M \pm m$	123,20±4,70	46,78±3,52	103,0±6,09	38,28±2,53
	t, p	15,41; <0,001		5,27; <0,001	

разница в фактических массах тела юношей и девушек 2-го курса обучения составляет более 20% (соответственно $70,0 \pm 2,04$ и $55,32 \pm 1,50$ кг; $t=5,93$).

Аналогичное различие в массах тела регистрируется у юношей и девушек 5-го курса обучения и сохраняется по фактическим значениям других соматометрических и физиометрических показателей студентов — роста, окружности грудной клетки, жизненной емкости легких и силы мышц туловища. При этом не были отмечены статистически значимые различия между указанными показателями юношей и девушек разных курсов.

Следует отметить, что сигмальное отклонение, рассчитанное на основании средних показателей физического развития обследуемых групп, является одним из способов оценки индивидуального физического развития человека [4, 6]. В соответствии с этим при оценке индивидуальных значений массо-ростовых показателей студентов были получены заметно отличающиеся результаты при их межкурсовом сопоставлении. Согласно

данным таблицы 2 показатели, характеризующие физическое развитие, показывают, что от $58,33 \pm 2,92$ до $62,50 \pm 3,02\%$ юношей 2-го курса и $81,81 \pm 3,72\%$ юношей 5-го курса имеют средний (нормальный) уровень развития по массо-ростовым показателям.

Несколько более вариабельные величины показателей физического развития регистрируются со стороны девушек исследуемых курсов. Так, по показателям массы тела $39,28 \pm 2,10\%$ студенток 2-го курса и $53,84 \pm 1,79\%$ студенток 5-го курса имеют средний уровень физического развития (сигмальное отклонение $\pm 1d$; $t=5,28$), а число девушек 5-го курса со средним уровнем роста статистически значимо отстает от числа девушек 2-го курса (соответственно $38,46 \pm 1,52$ и $60,71 \pm 2,59\%$ от всех обследованных; $t=7,42$). По остальным морфологическим и функциональным показателям также отмечено отставание числа девушек 5-го курса с нормальными данными от таковых девушек 2-го курса.

Таблица 2

Показатели сигмального отклонения некоторых параметров физического развития студентов ($M \pm m$ в % от всех студентов соответствующих групп)

Показатели, степени сигмального отклонения	2-й курс		5-й курс	
	юноши, n=24	девушки, n=28	юноши, n=22	девушки, n=39
Масса тела				
$\pm 1d$, % (средняя)	$62,50 \pm 3,02$ n=15	$39,28 \pm 2,10$ n=11	$81,81 \pm 3,72$ n=18	$53,84 \pm 1,79$ n=21
$(+1...+2)d$, % (выше ср.)	$12,50 \pm 1,41$ n=3	$21,43 \pm 1,57$ n=6	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$25,64 \pm 1,25$ n=10
$(-1...-2)d$, % (ниже ср.)	$16,67 \pm 1,61$ n=4	$21,43 \pm 1,57$ n=6	$9,09 \pm 1,32$ n=2	$17,95 \pm 1,05$ n=7
$>+2d$, % (высокая)	$4,17 \pm 0,87$ n=1	$7,14 \pm 0,94$ n=2	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$2,56 \pm 0,44$ n=1
$<-2d$, % (низкая)	$4,17 \pm 0,87$ n=1	$10,71 \pm 1,13$ n=3	-	-
Рост, см				
$\pm 1d$, % (средняя)	$58,33 \pm 2,92$ n=14	$60,71 \pm 2,59$ n=17	$81,81 \pm 3,72$ n=18	$38,46 \pm 1,52$ n=15
$(+1...+2)d$, % (выше ср.)	$25,0 \pm 1,95$ n=6	$21,43 \pm 1,57$ n=6	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$23,07 \pm 1,19$ n=9
$(-1...-2)d$, % (ниже ср.)	$12,50 \pm 1,41$ n=3	$14,29 \pm 1,28$ n=4	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$30,77 \pm 1,36$ n=12
$>+2d$, % (высокая)	-	-	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$5,13 \pm 0,60$ n=2
$<-2d$, % (низкая)	$4,17 \pm 0,87$ n=1	$3,57 \pm 0,70$ n=1	$4,54 \pm 0,97$ n=1	$2,56 \pm 0,44$ n=1
Сила мышц туловища, кг				
$\pm 1d$, % (средняя)	$45,83 \pm 2,60$ n=11	$75,0 \pm 2,86$ n=21	$63,63 \pm 3,30$ n=14	$74,35 \pm 2,09$ n=29
$(+1...+2)d$, % (выше ср.)	$33,33 \pm 2,23$ n=8	$10,71 \pm 1,13$ n=3	$18,18 \pm 1,81$ n=4	$10,25 \pm 0,81$ n=4
$(-1...-2)d$, % (ниже ср.)	$8,33 \pm 1,17$ n=2	$10,71 \pm 1,13$ n=3	$18,18 \pm 1,81$ n=4	$10,25 \pm 0,81$ n=4
$>+2d$, % (высокая)	-	$3,57 \pm 0,70$ n=1	-	$5,13 \pm 0,60$ n=2
$<-2d$, % (низкая)	$12,50 \pm 1,41$ n=3	-	-	-

Обращает внимание, что на фоне достаточно большого числа студентов, имеющих средний уровень физического развития, нередко встречаются студенты с данными ниже среднего показателя ((-1...-2)d). Как видно из таблицы 2, юноши с показателями ниже среднего уровня физического развития составляют: студенты 2-го курса — от $8,33 \pm 1,17$ до $16,67 \pm 1,61\%$, 5-го курса — от $4,54 \pm 0,97$ до $18,18 \pm 1,81\%$. Число девушек 2-го и 5-го курсов с показателями ниже среднего уровня колеблется в пределах от $10,71 \pm 1,13$ до $21,43 \pm 1,57$ и от $10,25 \pm 0,81$ до $30,77 \pm 1,36\%$ из числа всех обследованных соответственно. Гендерные различия между показателями физического развития юношей и девушек могут быть объяснены их физиологическими особенностями.

Отсутствие возрастных и национальных стандартов физического развития студентов не позволяет провести сравнительную оценку их соматометрических и физиометрических показателей. Поэтому нами были использованы величины коэффициентов, рассчитанных на основе соответствующих первичных материалов. Как показано в таблице 3, результаты расчета ИБ частично согласуются с данными сигмального отклонения массы тела и роста студентов от соответствующих нормальных показателей физического развития. Так, среди всех обследованных студентов 2-го курса нормальное соотношение массы тела и роста регистрируется у $35,71 \pm 2,0$ и $54,17 \pm 2,82\%$ девушек и юношей соответственно. У сту-

дентов 5-го курса от $43,59 \pm 1,61$ до $45,45 \pm 2,81\%$ из числа всех обследованных отмечается нормальное соотношение массы тела и роста.

Величины ИМТ, характеризующие обеспеченность организма энергетическими субстратами, показывают (табл. 3), что среди всех обследованных групп от $71,79 \pm 2,06$ до $85,71 \pm 3,01\%$ студентов обоего пола и курса имеют ИМТ в пределах $18,5-24,99$ кг/м² по известной оценочной шкале [7] и свидетельствуют о нормальном питании с достаточной энергообеспеченностью.

Установлено, что студенты, имеющие избыточную массу тела, составляли 24–25% из числа всех обследованных. При этом удельный вес юношей с избыточной массой тела был существенно больше по сравнению с девушками: число юношей и девушек 2-го курса составляло соответственно 20,83 и 3,57%, а юноши и девушки 5-го курса — соответственно 18,18 и 7,69% от общего количества студентов соответствующих групп (табл. 3). Выявлены также студенты с недостаточным ИМТ (II и I степень энергетической недостаточности), более выражено проявляющимся среди девушек 5-го курса (девушки 2-го курса — 10,71%, 5-го курса — 20,51%). Студентов с нормальным ЖИ, характеризующим уровни адаптационных потенциалов организма, значительно больше среди второкурсников по сравнению со студентами 5-го курса (нормальный ЖИ у студентов 2-го курса — от $85,71 \pm 3,01$ до $91,67 \pm 3,63$ мл/кг, 5-го курса —

Таблица 3

Некоторые индексы, характеризующие степень физического развития студентов

Показатели индексов физического развития, их диапазон и характеристика		Число студентов (n), M±m в % от всех студентов соответствующих групп				
		2-й курс		5-й курс		
		n	M±m	n	M±m	
ИБ	юноши	0,9–1,1 — норма	13	54,17±2,82	10	45,45±2,81
		<0,9 ниже нормы	9	37,50±2,36	11	50,0±2,94
		>1,1 выше нормы	2	8,33±1,17	1	4,54±0,97
	девушки	0,9–1,1 — норма	10	35,71±2,0	17	43,59±1,61
		<0,9 ниже нормы	18	64,28±2,66	21	53,84±1,79
	>1,1 выше нормы	–	–	1	2,56±0,44	
ИМТ	юноши	Дефицит массы 1-й ст. (<18,5)	1	4,17±0,87	1	4,54±0,97
		Норма (18,5–24,9)	18	75,0±3,28	17	77,28±3,62
		Избыточная масса (25,0–29,9)	5	20,83±1,79	3	13,64±1,59
		Ожирение (>30,0)	–	–	1	4,54±0,97
	девушки	Дефицит массы 2-й ст. (<17,5)	2	7,14±0,94	5	12,82±0,91
Дефицит массы 1-й ст. (<18,5)		1	3,57±0,70	3	7,69±0,71	
Норма (18,5–24,9)		24	85,71±3,01	28	71,79±2,06	
Избыточная масса (25,0–29,9)		1	3,57±0,70	3	7,69±0,71	
ЖИ	юноши	>60, норма	2	8,33±1,17	4	18,18±1,82
		<60, меньше нормы	22	91,67±3,63	18	81,81±3,72
	девушки	>50, норма	4	14,29±1,28	26	66,67±1,99
		<50, меньше нормы	24	85,71±3,01	13	33,33±1,41

от $66,66 \pm 1,99$ до $81,81 \pm 3,72$ мл/кг). Следует отметить, что в основу показателей, установленных расчетными способами, по-видимому, положен фактор питания. Например, ИМТ в пределах 18,5–24,99 характеризует состояние нормального питания, не вызывающего риск для организма [4, 6]. Величины ИМТ ниже нормы (I и II степень энергетической недостаточности) указывают на риск возникновения инфекционных заболеваний и желудочно-кишечных патологий организма, а высокие показатели ИМТ характеризуют уровни ожирения организма и дают основание прогнозировать развитие неинфекционных заболеваний, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы, гипертонии, сахарного диабета, желчнокаменной болезни, а также злокачественных новообразований (у женщин — опухоли молочной железы и матки, у мужчин — рак простаты и почек) [9]. Исходя из этого, следует предполагать высокий риск развития инфекционных и желудочно-кишечных патологий у более 30% девушек 5-го курса с низким уровнем адаптационных потенциалов.

При рассмотрении состояния питания исследуемых студентов были установлены основные показатели, ответственные за энергоснабжение организма. Из данных таблицы 4 видны статистически значимые гендерные различия в содержании макронутриентов в суточном рационе исследуемых групп студентов — юноши употребляют значительно больше пищевых веществ, чем девушки.

Так, содержание белков и жиров в рационе питания юношей 2-го курса превышает нормативные величины на 32,19 и 83,15% соответственно, а поступление углеводов составляет 85,84% нормы. У девушек этого курса не выявлено существенного отклонения от нормы в поступлении в организм белков и углеводов (соответственно 97,62 и 94,30% суточной нормы), а содержание жиров в рационе составило 146,85% суточного норматива.

Что касается студентов 5-го курса, то на фоне достаточного поступления белков и углеводов в организм юношей отмечается дефицит в содержании этих веществ в рационе девушек (соответственно 77,72 и 80,22% нормы). Высокое содержание жиров (на уровне от 137,60

Таблица 4

Макронутриенты и энергетическая ценность суточного рациона студентов (% от нормы)

Пищевые вещества и энергетическая ценность	2-й курс		5-й курс	
	юноши	девушки	юноши	девушки
Белки	132,79	97,62	98,55	77,72
Жиры	183,15	146,85	137,60	140,44
Углеводы	85,84	94,30	99,85	80,22
Энергетическая ценность	120,16	114,06	112,83	94,61

Таблица 5

Доля студентов, в рацион которых входят некоторые продукты животного происхождения (% от общего количества студентов соответствующей группы)

Некоторые из продуктов животного происхождения	Курсы, студенты				
	2-й курс		5-й курс		
	юноши	девушки	юноши	девушки	
Мясо и мясные продукты	говядина	58,33	39,28	45,45	56,41
	баранина	25,0	14,28	31,82	25,64
	курятина	41,67	28,57	27,27	28,20
	рыба	–	–	9,09	5,13
	колбаса (вареная)	33,33	14,28	18,18	5,13
	колбаса (копченая)	16,67	10,71	4,54	7,69
	сосиски	29,17	14,28	13,63	7,69
Яйцо		62,50	35,71	45,45	35,90
	сыр брынза	45,83	10,71	22,73	35,90
Молочные продукты	сыр голландский	12,50	–	18,18	2,56
	сливки	12,50	10,71	18,18	7,69
	сметана	45,83	28,57	13,63	17,95
	творог	12,50	14,28	9,09	46,15
	масло сливочное	91,67	71,43	77,27	46,15
	коровье молоко	29,17	3,57	9,09	12,82

Таблица 6

Показатели корреляционной связи между массой тела и энергетической ценностью суточного рациона студентов

Статистические показатели	2-й курс		5-й курс	
	юноши	девушки	юноши	девушки
$r \pm m$	0,61±0,12	0,74±0,08	0,91±0,04	0,79±0,08
t; p	5,08; <0,01	9,25; <0,001	22,75; <0,001	9,88; <0,001

до 183,15% нормы) в питании студентов независимо от пола и возраста, по всей вероятности, является основным энергоформирующим элементом рациона и свидетельствует о несбалансированности питания, характеризующейся прежде всего нарушением количественных соотношений макронутриентов в суточном рационе.

Отмеченные различия в содержании макронутриентов (в частности, жиров) в питании студентов объясняются разными количествами потребления ими продуктов животного происхождения. В большинстве случаев юноши употребляют значительно больше мясных и молочных продуктов по сравнению с девушками. При этом содержание этих продуктов в рационе студентов 2-го курса существенно превышает таковой у студентов 5-го курса (табл. 5).

Учитывая значимость фактора питания в формировании здоровья и физического развития подрастающего поколения, нами были рассчитаны показатели корреляционной связи между массой тела и энергетической ценностью суточного рациона студентов (табл. 6). Установлена прямая положительная связь разной степени между сравниваемыми показателями.

Заключение

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что юноши студенты 5-го курса чаще имели нормальные массо-ростовые показатели ($\pm 1d$) по сравнению с юношами 2-го курса. Эти данные совпадают с величиной ИМТ, указывающей на нормальное питание этих студентов, у которых содержание энергетических субстратов в суточном рационе находится на уровне нормы. Анализ вышеприведенных материалов дает основание предполагать о продолжающихся процессах роста и развития организма юношей в промежутке 2–5-го курсов, т.е. между возрастными 20 и 25 лет. Обращает внимание, что число девушек с нормальными морфофункциональными показателями ($\pm 1d$), совпадающими с ИМТ (18,5–24,99 — нормальное питание) и нормальным содержанием макронутриентов в суточном рационе, больше среди студентов 2-го курса. Однако сопоставление показателей физического развития с данными химического состава суточного рациона свидетельствует о нерациональности питания студентов, в частности юношей 2-го курса и девушек 5-го курса. Избыточное содержание жиров в суточном рационе и дефицитное поступление других макронутриентов в организм указанных групп студентов

является основанием для разработки рекомендаций по рационализации питания обследуемого контингента.

Литература

1. Полунина Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. *Вестник Росздравнадзора*. 2013; 5: 17–24.
2. Хабриев Р. У., Комаров Ю. М., Линденбрaten А. Л. Стратегия охраны здоровья населения как основа социальной политики государства. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014; 3: 11–15.
3. Кучма В. Р., Блинова Е. Г., Оглезнев Г. А. Основы рационального питания и гигиеническая оценка пищевого статуса студента. Омск: ОмГМА; 2007: 172.
4. Бацуква Н. Л., Борисова Т. С. Гигиеническая оценка статуса питания: учебно-метод. пособие. 2-е изд. Минск: БГМУ; 2010: 24.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. М.; 2008: 29.
6. Лавинский Х. Х., Бацуква Н. Л., Дорошевич В. И., Кулеша З. В., Замбржицкий О. Н., Исютина-Федоткова Т. С., Лосяцкий Е. А., Чаховский А. И., Борисович Я. Н. Методология статуса питания. *Terra Medica*. 2012; 1: 58–63.
7. Лысцова Н. Л. Оценка здоровья студенческой молодежи. *Фундаментальные исследования*. 2015; 2(8): 1699–1702.
8. Случанко И. С. Методика санитарно-статистического исследования. М.: 1974; 74.
9. Смирнова Г. А., Андриянов А. И. Интегральная характеристика статуса питания и функционального состояния молодых мужчин. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015; 2(50): 170–174.

References

1. Polunina N. V. The health status of children in modern Russia and ways to improve it. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2013; 5: 17–24 (In Russ).
2. Khabriyev R. U., Lindenbraten A. L., Komarov Yu. M. The strategy of health care of population as a background of public social policy. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2014; 3: 11–15 (In Russ).
3. Kuchma V. R., Blinova E. G., Ogleznev G. A. Fundamentals of rational nutrition and hygienic assessment of the student's nutritional status. Omsk: OmGMA; 2007: 172 (In Russ).
4. Batsukova N. L., Borisova T. S. Hygienic assessment of the status of nutrition: the teach. method. allowance. 2nd ed. Minsk: BSMU; 2010: 24 (In Russ).
5. Norms of physiological needs in energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008: 29 (In Russ).
6. Lavinskiy Kh. Kh., Batsukova N. L., Doroshechik V. I., Kulesha Z. V., Zambrzhitsky O. N., Isyutina-Fedotkova T. S., Lositsky E. A., Chakhovskiy A. I., Borisevich Ya. N. Methodology of the status of nutrition. *Terra Medica*. 2012; 1: 58–63 (In Russ).

7. Lystzova N. L. Evaluation of the health of student youth. *Fundamentalnie issledovaniya = Fundamental Research*. 2015; 2(8): 1699–1702 (In Russ).
8. Sluchanko I. S. Technique of a sanitary and statistical research. Moscow: 1974: 74 (In Russ).
9. Smirnova G. A., Andriyanov A. I. Integral characteristics of the status of nutrition and functional status of young men. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015; 2(50): 170–174 (In Russ).

Поступила 12.04.2018

Received April 12.2018

Сведения об авторах

Казимов Мирза Агабаба оглы*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии Азербайджанского медицинского университета.

E-mail: kazimovmirza@rambler.ru.

Алиева Рухсара Хамидулла гызы, д-р мед. наук, профессор кафедры гигиены детей и подростков и гигиены труда Азербайджанского медицинского университета.

Казимова Вусала Мирза гызы, аспирант кафедры общей гигиены и экологии Азербайджанского медицинского университета.

Information about the authors

Kazimov Mirza Agababa oglu*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Hygiene and Ecology of the Azerbaijan Medical University.

E-mail: kazimovmirza@rambler.ru.

Aliyeva Rukhsara Hamidulla gizi, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hygiene of Children and Teenagers and Occupational Hygiene of the Azerbaijan Medical University.

Kazimova Vusala Mirza gizi, Postgraduate Student of the Department of General Hygiene and Ecology of the Azerbaijan Medical University.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ / HISTORY OF MEDICINE

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-97-99>
УДК 616.5 (092)



РОЛЬ ПРОФЕССОРА А. А. ЛИНДСТРЕМА В РАЗВИТИИ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ В СИБИРИ

С. А. Некрылов

Национальный исследовательский Томский государственный университет,
634050, Российская Федерация, Томск, пр-т Ленина, 36

Представлена биография известного сибирского дерматолога и венеролога Александра Андреевича Линдстрема и его вклад в развитие сибирской дерматологии и венерологии. Дан краткий обзор его научной и учебной деятельности.

Ключевые слова: история отечественной дерматологии и венерологии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор А. А. Линдстрем

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Некрылов С. А. Роль профессора А. А. Линдстрема в развитии дерматологии и венерологии в Сибири. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 97–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-97-99>

THE ROLE OF PROFESSOR A. A. LINDSTREM IN THE DEVELOPMENT OF DERMATOLOGY AND VENERELOGY IN SIBERIA

S. A. Nekrylov

National Research Tomsk State University,
36, Lenin prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation

The article represents the biography of the famous Siberian dermatologist and venereologist Aleksandr Lindstrom and his contribution to the development of Siberian dermatology and venereology. The author gives a brief review of his scientific and educational activities.

Keywords: history of Russian dermatology and venereology, history of Siberian State Medical University, Professor A. A. Lindstrom

Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Nekrylov S. A. The Role of Professor A. A. Lindstrom in the Development of Dermatology and Venereology in Siberia. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 97–99. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-97-99>

В августе 2018 г. исполняется 160 лет со дня рождения известного ученого — дерматолога и венеролога Александра Андреевича Линдстрема. А. А. Линдстрем принадлежит к одному из первых составов профессоров медицинского факультета Императорского Томского университета, внесших неоценимый вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки. Возглавляемая им кафедра систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях Томского университета сыграла значительную роль в научном изучении, а также лечении венерических и дерматологических заболеваний в дореволюционный период в Сибири.

А. А. Линдстрем окончил Военно-медицинскую академию (ВМА) со степенью лекаря (1884). Среди его учителей были выдающиеся представители отечественной науки П. П. Сушинский, В. В. Пашутин, В. А. Манассеин и др. Однокурсником Александра Андреевича Линдстрема был будущий профессор Томского университета П. В. Буржинский.

В 1892 г. А. А. Линдстрем в ВМА защитил диссертацию «К патологической анатомии склеродермии» на степень доктора медицины. До января 1908 г. работал инспектором Киевской военно-фельдшерской школы. С 1894 г. — приват-доцент университета Святого Владимира в Киеве. С 1908 г. — экстраординарный профессор по кафедре дерматологии и сифилидологии, с 1910 г. — ординарный профессор по кафедре систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях Томского университета. В 1914 г. А. А. Линдстрем был исключен из штата профессоров за выслугой срока на пенсию, однако продолжил заведовать кафедрой вплоть до кончины в 1920 г. Читал курсы дерматологии и венерологии.

Одним из активных помощников профессора А. А. Линдстрема был выпускник Императорского Томского университета, лаборант, затем ассистент А. А. Боголепов (1874–1941) — будущий советский дерматовенеролог, заслуженный деятель науки РСФСР. Свою научную деятельность он начал в стенах Императорского Томского университета. Им были написаны работы, посвященные различным вопросам дерматологии и венерологии, которые внесли существенный вклад в учение о возбудителях сифилиса, лепры, туберкулеза и некоторых кожных болезней. Впоследствии А. А. Боголепов создал в дерматовенерологии оригинальное научное направление.

При А. А. Линдстреме госпитальная клиника кожных и венерических болезней была переведена в новое, обширное и удобное помещение госпитальных клиник (1908), где занимала почти весь верхний этаж и была прекрасно оборудована. Штат клиники состоял из профессора, двух ординаторов, ассистента, лаборанта, двух фельдшеров. Были открыты мужское отделение на 18 человек и женское — на 12. В клинике был оборудован ка-

бинет профессора, имелась специальная лаборатория для дерматологических и бактериологических анализов. В 1912 г. музей клиники насчитывал 211 муляжей, приобретенных в Петербурге, Москве и Томске.

А. А. Линдстрем написал 17 научных работ, посвященных склеродермии и лечению сифилиса. В 1909 и в 1910 гг. А. А. Линдстрем выезжал с научной целью в европейскую Россию и за границу. Помимо преподавания и приема больных в клинике, А. А. Линдстрем активно занимался частной практикой.

А. А. Линдстрем был награжден орденами Святого Владимира III степени (1917), Святого Владимира IV степени (1910), Святой Анны II степени, Святого Станислава II степени, серебряной медалью в память царствования императора Александра III, светло-бронзовой медалью в память 300-летия царствования дома Романовых. Действительный статский советник (1914).

Труды А. А. Линдстрема

К патологической анатомии склеродермии: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1892.

К терапии сифилиса. Б. г., б. м.

Литература

1. Либман С. Л. Кафедра дерматологии и венерологии / С. Л. Либман, И. И. Хохуткин. Труды Том. мед. ин-та. 1938; 9: 307–311.
2. Пестерев П. Н., Беляев Н. В., Милевская С. Г., Оксенов Б. С., Сергеев С. Я. Кафедра кожных и венерических болезней. Материалы по истории кафедр лечебного факультета. 1888–1988. Томск; 1988.
3. Профессора Томского университета: Биографический словарь. Вып. 1. 1888–1917. Отв. ред. С. Ф. Фоминых. Томск; 1996: 288.
4. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический словарь / С. Ф. Фоминых, С. А. Некрылов, М. В. Грибовский, Г. И. Мендрина, А. И. Венгеровский, В. В. Новицкий. 2-е изд., испр. и доп. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2013; 1: 488.

References

1. Liberman S. L. Kafedra dermatologii i venerologii / S. L. Liberman, I. I. Khokhutkin. Trudy Tom. med. in-ta. 1938; 9: 307–311 (In Russ).
2. Pesterev P. N., Belyayev N. V., Milevskaya S. G., Oksenov B. S., Sergeev S. Ya. Kafedra kozhnykh i venericheskikh bolezney. Materialy po istorii kafedr lechebnogo fakulteta. 1888–1988. Tomsk; 1988 (In Russ).
3. Professora Tomskogo universiteta: biograficheskij slovar'. Vyp. 1. 1888–1917 / Otв. red. S. F. Fominyh. Tomsk; 1996: 288 (In Russ).
4. Professora medicinskogofakul'teta Imperatorskogo (gosudarstvennogo) Tomskogo universiteta — Tomskogo medicinskogo instituta — Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (1878–2013): Biograficheskij slovar' / S. F. Fominyh, S. A. Nekrylov, M. V. Gribovskij, G. I. Mendrina, A. I. Vengerovskij, V. V. Novickij. 2-e izd., ispr. i dop. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2013; 1: 488 (In Russ).

Поступила 31.05.2018

Received May 31.2018

Сведения об авторе

Некрылов Сергей Александрович, д-р ист. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.
E mail: san_hist@sibmail.com.

Information about the author

Nekrylov Sergey A., Dr. Sci. (Hist.), Professor, Head of the Chair of Contemporary Russian History of the Faculty of Historical Faculty, National Research Tomsk State University.
E mail: san_hist@sibmail.com.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ / INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal» просим руководствоваться принятыми в нашем издании правилами. Они разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации с учетом требований Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, предложенных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE). Наименование и содержание научных работ, публикуемых в «Сибирском медицинском журнале», должно соответствовать четырем группам специальностей научных работников: 14.01.00 — клиническая медицина; 14.02.00 — профилактическая медицина; 14.03.00 — медико-биологические науки; 14.04.00 — фармацевтические науки.

I. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, направляя статью в редакцию, поручают ей обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном и в печатном виде и соглашаются на следующие условия:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии *Creative Commons Attribution License*, которая позволяет распространять данную работу с обязательной ссылкой на авторов и публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению результатов и большому количеству ссылок на данную работу (см. *The Effect of Open Access*).

II. УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ

2.1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

2.2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач

(проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы (заключение); соответствовать правилам оформления данного журнала.

2.3. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

2.4. Статья должна иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. В редакцию материалы направляются online на официальном сайте журнала по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>.

2.5. Рукопись должна быть вычитана и подписана всеми авторами, которые несут ответственность за научно-исследовательский уровень, грамматическую и стилистическую корректность публикуемого материала.

III. ТРЕБОВАНИЯ К СТРУКТУРЕ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц, обзоров и лекций — до 20 страниц, описаний случаев из практики — 4–5 страниц формата А4, включая иллюстрации и список литературы. Рукопись представляется online в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Текст статьи должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт; поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

Текст не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц (*не более 3–4*) и рисунков (*не более 4–5*). Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы. Они размещаются непосредственно в тексте статьи, их размер не должен превышать 170×240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000×3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуется как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуночную подпись. Реко-

мендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Первая страница включает индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе *BGN (Board of Geographic Names)* с помощью автоматической системы транслитерации <http://www.translit.ru>. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языках. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>.

В обязательном порядке указывается информация **о наличии/отсутствии конфликта интересов** при проведении исследования и написании статьи, а также **источнике финансирования** с особым акцентом на наличие/отсутствие спонсорской поддержки. Возможные варианты предоставления информации в отношении конфликта интересов: «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*», либо авторы указывают наличие и суть имеющегося конфликта. В отношении источника финансирования: «*Грант...*», «*Научно-исследовательский институт...*» и др.

Резюме (аннотация) обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации. Для англоязычного/англоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании работы. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи. При переводе резюме следует использовать англоязычную специальную терминологию.

Аннотация должна быть информативной, структурированной, отражающей основное содержание и все разделы статьи (цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы). Объем аннотации не превышает 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов (не более 10 слов и словосочетаний), которые отражают основное содержание статьи.

План построения статей. Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Выводы и/или Заключение, Литература / References. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут не содержать вышеуказанных разделов.

Введение. Приводится обоснование актуальности, четко формулируется цель исследования.

Материал и методы. Приводится дизайн (схема проведения) исследования; описание исследованных групп

с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Необходимо указать, какие компьютерные программы и статистические методы применялись для обоснования полученных выводов. Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае необходимо указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для соответствующего статистического критерия. Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев.

Рукописи статей могут быть отклонены редакцией журнала, если дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, отсутствует статистический анализ при достаточном объеме экспериментальных данных, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы.

Результаты. В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков, выделяются наиболее значимые закономерности. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков.

Обсуждение. Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными работами других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

Заключение. Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

Литература / References. Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит правильная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

В оригинальных статьях следует цитировать не менее 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.д.

В списке литературы источники информации перечисляются в порядке их цитирования по тексту. В тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице в квадратных скобках сразу после описания источника на языке оригинала. При этом фамилии авторов русскоязычных источников информации транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык, выходные данные — на английском языке и/или транслитерируются. Завершается описание русскоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (In Russ). Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MEDLINE (NLM Catalog), при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MEDLINE, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации: а) автор(ы) книги или статьи (*включаются все авторы с инициалами после фамилий*); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.» (в английской версии «In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в качестве него редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов, затем название статьи. Название журнала (*курсивом*). После названия журнала ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала); номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Пример описания книги

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512 [Medik V.A. Morbidity of the Population: History, Current State and Methodology of the Study. Moscow: Medicina; 2003:512] (In Russ).

Пример описания статьи

Крылатов А.В., Серебров В.Ю., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I). *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13 [Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I). *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13] (In Russ).

Сведения об авторах (на русском и английском языках) размещаются в конце статьи и включают следующую информацию:

Фамилия, имя, отчество;
Ученая степень;
Ученое звание;
Место учебы, работы (полностью);
Должность;
Полный почтовый служебный адрес и e-mail.

Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно мобильный), адрес электронной почты.

Информация о вкладе авторов

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указывается вклад в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

IV. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ И РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

4.1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации. В течение 7 дней авторам отправляется уведомление о получении статьи. В случае несоответствия правилам оформления статья может быть возвращена авторам на доработку.

4.2. Редакционная коллегия обеспечивает рецензирование всех рукописей в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных исследова-

ний на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Рецензирование является двойным «слепым» и проводится признанными специалистами, имеющими в течение последних 3 лет публикации по тематике экспертируемой статьи, а также специалистом в области медицинской статистики.

4.3. Рецензирование рукописей проводится бесплатно.

4.4. Авторам отправляется рецензия как с положительной, так и с отрицательной оценкой для ознакомления с мнением эксперта. В случае наличия у рецензентов замечаний статья возвращается авторам на доработку. Рецензии могут быть также направлены в Министерство образования и науки РФ при поступлении в редакцию журнала соответствующего запроса.

4.5. Доработанная авторами рукопись направляется на повторное рецензирование.

4.6. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет вместе с оригиналами статей.

4.7. Редакционная коллегия оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.

4.8. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонить статью. Если статья не удовлетворяет требованиям журнала по тематике, научному уровню, новизне, глубине исследования, автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

4.9. Взгляды авторов и редакционной коллегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.

4.10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной рукописи.

4.11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.

4.12. Согласно решению редакционной коллегии журнала от 15.01.2010 (протокол № 9) все редакционно-полиграфические услуги в журнале «Сибирский медицинский журнал» (Томск) осуществляются **на платной основе**. Их стоимость за одну страницу рукописи формата А4 составляет **200 руб.** После решения о направлении статьи в печать авторам высылается письмо с информацией о размере целевого взноса за публикацию, который перечисляется на расчетный счет НИИ кардиологии.

Платежные реквизиты для перечисления:

ИНН 7019011979

КПП 701745006

р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК г. ТОМСК

Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)

БИК 046902001

ОКПО 00537680

ОКВЭД 73.10

ОГРН 1027000861568

ОКТМО 69701000001

КБК 000 000 00000 00 0000 180 (**целевой взнос за публикацию статьи в Сибирском медицинском журнале**)

После оплаты публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» просим Вас уведомить об этом редакцию, переслав скан платежного документа на e-mail: smj@cardio-tomsk.ru.

Бесплатно публикуются только статьи аспирантов в моноавторстве при условии предоставления справки с места учебы.

«Сибирский медицинский журнал» включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (отрасль науки: 14.00.00 — Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 — клиническая медицина;
- 14.02.00 — профилактическая медицина;
- 14.03.00 — медико-биологические науки;
- 14.04.00 — фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.

Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

На первой странице обложки помещен портрет
известного сибирского дерматолога и венеролога, профессора
Александра Андреевича Линдстрема
(1858–1920)

При перепечатке материалов из «Сибирского медицинского журнала» ссылка на источник обязательна.
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

Оригинал-макет выполнен ООО «БЕАН»
Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Большая Печёрская, 26, оф. 417В
Тел.: (831) 435 25 10, +7 929 038 04 33

Формат 64×90/8. Тираж 500 экз.
Отпечатано с электронного файла.
Бумага UPM мелованная глянцевая. Гарнитура GaramondNarrowC.
Отпечатано: типография ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

Система EnSite Velocity™ V4

Технология навигации и визуализации EnSite NavX™



Новый алгоритм –
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
для быстрого и точного
картирования сердца

Открытая платформа
позволяет использовать **любые**
катетеры и совместима со **всеми**
ЭФИ-системами